

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 988**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2012 PCT/US2012/032994**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12173689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2012 E 12799934 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2697229**

54 Título: **Compuestos antimicrobianos y métodos de fabricación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**15.04.2011 US 201161476138 P**

**15.09.2011 US 201161535118 P**

**13.03.2012 US 201261610363 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.04.2018**

73 Titular/es:

**MELINTA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
300 George Street, Commerce Suite 301  
New Haven, CT 06511, US**

72 Inventor/es:

**DUFFY, ERIN, M.;  
BHATTACHARJEE, ASHOKE;  
CHEN, SHILI;  
SCHEIDEMAN, MATTHEW;  
KANYO, ZOLTAN, F. y  
TANG, YUANQING**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 665 988 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos antimicrobianos y métodos de fabricación y uso de los mismos

## 5 Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los EE.UU. n.º 61/476.138, presentada el viernes, 15 de abril de 2011, la solicitud provisional de la patente de los EE.UU. n.º 61/535.118, presentada el jueves, 15 de septiembre de 2011 y la solicitud provisional de los EE.UU. n.º 61/610.363, presentada el martes, 13 de marzo de 2012.

## Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de los compuestos antimicrobianos y a los métodos para fabricarlos y usarlos. Estos compuestos son útiles para tratar, evitar y reducir el riesgo de infecciones microbianas en seres humanos y animales.

## Antecedentes

Desde el descubrimiento de la penicilina en la década de 1920 y la estreptomycinina en la década de 1940, muchos nuevos compuestos han sido descubiertos o diseñados específicamente para su uso como agentes antibióticos. Alguna vez se pensó que las enfermedades infecciosas podían controlarse completamente o erradicarse con el uso de dichos agentes terapéuticos. Sin embargo, dichos puntos de vista se han cuestionado porque las cepas de células o microorganismos resistentes a los agentes terapéuticos actualmente eficaces continúan evolucionando. Casi todos los agentes antibióticos desarrollados para uso clínico finalmente han encontrado problemas con la aparición de bacterias resistentes. Por ejemplo, se han desarrollado cepas resistentes de bacterias Gram-positivas tales como estafilococos resistentes a la meticilina, estreptococos resistentes a la penicilina y enterococos resistentes a la vancomicina. Las bacterias resistentes pueden causar resultados graves e incluso letales para los pacientes infectados. Véase, *p. ej.*, Lowry, FD "Resistencia a los antimicrobianos: el ejemplo de *Staphylococcus aureus*," *J. Clin. Invest.*, vol. 111, n.º 9, págs. 1265-1273 (2003); y Gold, HS and Moellering, RC, Jr., "Resistencia a los fármacos antimicrobianos", *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, pág. 1445-53 (1996).

El descubrimiento y el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos han sido durante décadas un foco importante en muchas compañías farmacéuticas. No obstante, en años más recientes ha habido un éxodo de compañías farmacéuticas de esta área de investigación y desarrollo de fármacos. Como consecuencia de este éxodo, ha habido muy pocos antibióticos nuevos de entrada al mercado. Esta falta de nuevos antibióticos es particularmente inquietante, especialmente en un momento en que la resistencia bacteriana a las terapias actuales está aumentando tanto en entornos hospitalarios como comunitarios.

En la búsqueda de nuevos agentes antibióticos, los investigadores han intentado combinar o unir diversas porciones de moléculas de antibióticos para crear compuestos multifuncionales o híbridos. Otros investigadores han intentado fabricar derivados de clases conocidas de antibióticos, *p. ej.*, telitromicina, que se vende con el nombre comercial Ketek®, es un derivado de la eritromicina. Sin embargo, estos enfoques han tenido un éxito limitado.

Un enfoque para desarrollar nuevos compuestos antimicrobianos es diseñar moduladores, por ejemplo, inhibidores, de la función del ribosoma bacteriano. Al modular o inhibir la función del ribosoma bacteriano, dichos compuestos antimicrobianos podrían interferir con procesos esenciales tales como la traducción del ARN y la síntesis de proteínas, proporcionando de ese modo un efecto antimicrobiano. De hecho, se sabe que algunos compuestos antibióticos como la eritromicina, la clindamicina y la linezolidina se unen al ribosoma.

El documento WO 2011/047319 se refiere en general al campo de los compuestos antimicrobianos, y divulga varios compuestos específicos y usos que están fuera del alcance de la presente invención. El documento WO 2008/030119 se refiere a compuestos de amina acíclica que son inhibidores de las nucleósido purina fosforilasas y las nucleósido hidrolasas. De nuevo, los compuestos y los usos divulgados en el documento WO 2008/030119 no pertenecen al alcance de la presente invención. Sin embargo, la síntesis y la actividad antimicrobiana de determinados compuestos heterocíclicos que incluyen restos de antipirina se describe en Samir Bondock y *col.*, *Eur J Med Chem* 2008 43(10) 2122- 2129.

La presente invención utiliza un enfoque de diseño de fármaco basado en la estructura para descubrir y desarrollar nuevos agentes antimicrobianos. Este enfoque comienza con el cristal de rayos X de alta resolución del ribosoma para diseñar nuevas clases de compuestos antimicrobianos que tienen estructuras químicas específicas, características de unión a ribosomas y actividad antimicrobiana. Este enfoque de descubrimiento de fármacos basado en la estructura se describe en la siguiente publicación: Franceschi, F. y Duffy, EM, "El diseño de fármacos basado en la estructura se encuentra con el ribosoma", *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, pág. 1016-1025 (2006).

65

Sobre la base de este enfoque de diseño de fármaco basado en estructura, la presente invención describe nuevas clases químicas de compuestos antimicrobianos útiles para tratar infecciones bacterianas en seres humanos y animales. Sin quedar limitado a teoría alguna, se cree que estos compuestos inhiben la función del ribosoma bacteriano uniéndose al ribosoma. Aprovechando estos sitios de unión a ribosomas, los compuestos antimicrobianos de la presente invención pueden proporcionar una mejor actividad, especialmente contra cepas de bacterias resistentes, que los compuestos antibióticos actuales.

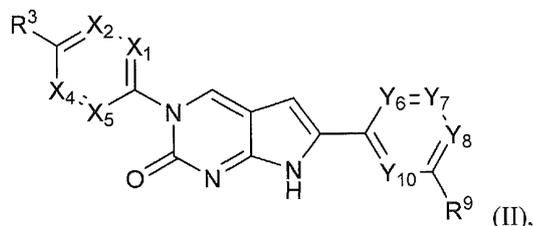
Por lo tanto, la presente invención satisface una importante necesidad continua de proporcionar nuevos agentes antimicrobianos, particularmente para agentes antimicrobianos, que tienen actividad contra organismos bacterianos patógenos resistentes.

#### Sumario de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de los compuestos antimicrobianos y a los métodos para fabricarlos y usarlos. Estos compuestos y sus tautómeros son útiles para tratar, evitar y reducir el riesgo de infecciones microbianas en seres humanos y animales.

La presente invención también proporciona sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de estos compuestos y tautómeros.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



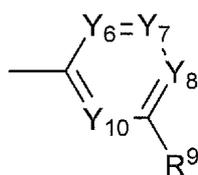
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, en la que

$X_1$  es  $CR^1$  o N;  $X_2$  es  $CR^2$  o N;  $X_4$  es  $CR^4$  o N;  $X_5$  es  $CR^5$  o N;

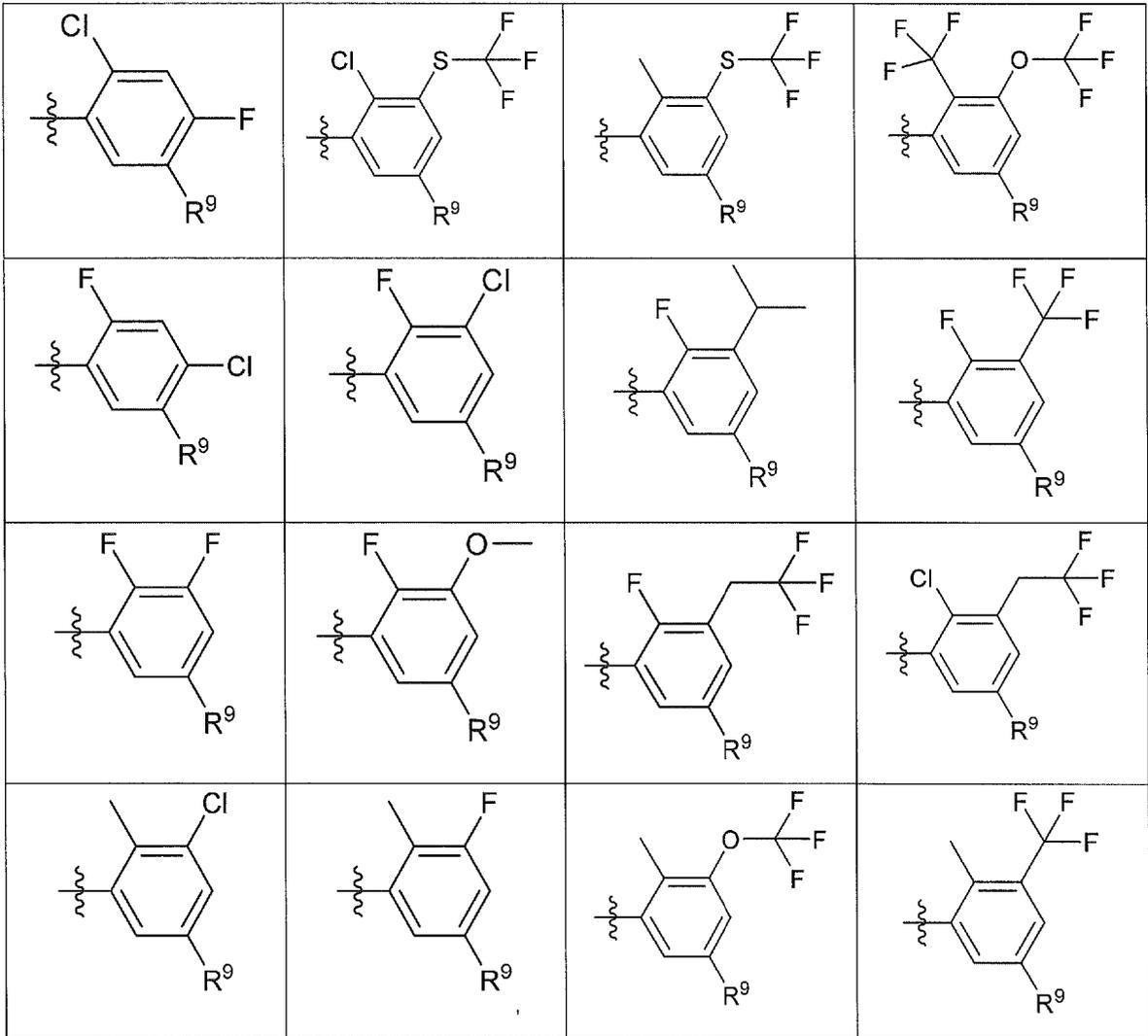
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CF_2H$ , (h)  $-CFH_2$ , (i)  $-OCF_3$ , (j)  $-OCF_2H$ , (k)  $-OCFH_2$ , (l)  $-OCH_3$ , (m)  $-CN$ , (n)  $-N_3$ , (o)  $-NO_2$ , (p)  $-NR^{11}R^{11}$ , (q)  $-NR^{11}C(O)R^{11}$ , (r)  $-C(O)NR^{11}R^{11}$ , (s)  $-OR^{11}$ , (t)  $-COH$ , (u)  $-CO$ (alquilo  $C_1-C_8$ ), (v)  $-COR^{11}$ , (w)  $-NR^{11}(CNR^{11})NR^{11}R^{11}$ , (x)  $-S(O)_pR^{11}$ , (y)  $-NR^{11}S(O)_pR^{11}$ , (z)  $-SR^{11}$ , (aa)  $-SCF_3$ , (bb)  $-C(CF_3)H-NH-CHR^{11}R^{11}$ , (cc)  $-COOR^{11}$ , (dd)  $-(OCH_2CH_2)_iR^{11}$ , (ee)  $-(OCH_2CH_2)_iOR^{11}$ , (ff)  $-alquilo C_1-C_8$ , (gg)  $-alqueno C_2-C_8$ , (hh)  $-alquino C_2-C_8$ , (ii)  $-(alquil C_1-C_8)-(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno,$

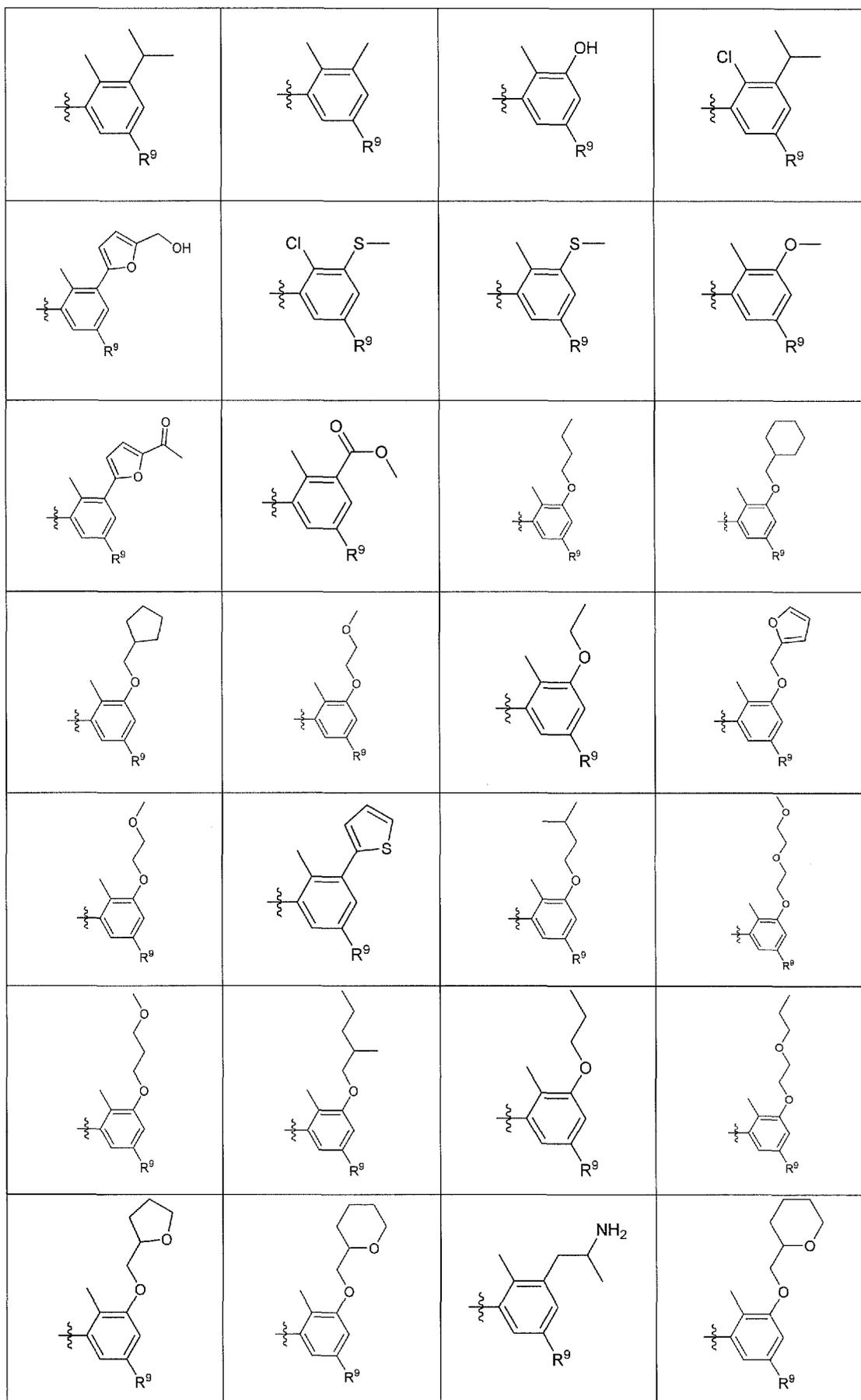
oxígeno y azufre), (jj)  $-(alquil C_1-C_8)-(carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros)$ , (kk)  $-haloalquilo$ , (ll)  $heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre$ , (mm)  $-carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros$ , y (nn)  $-CHR^{11}-NH-(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre)$ ;

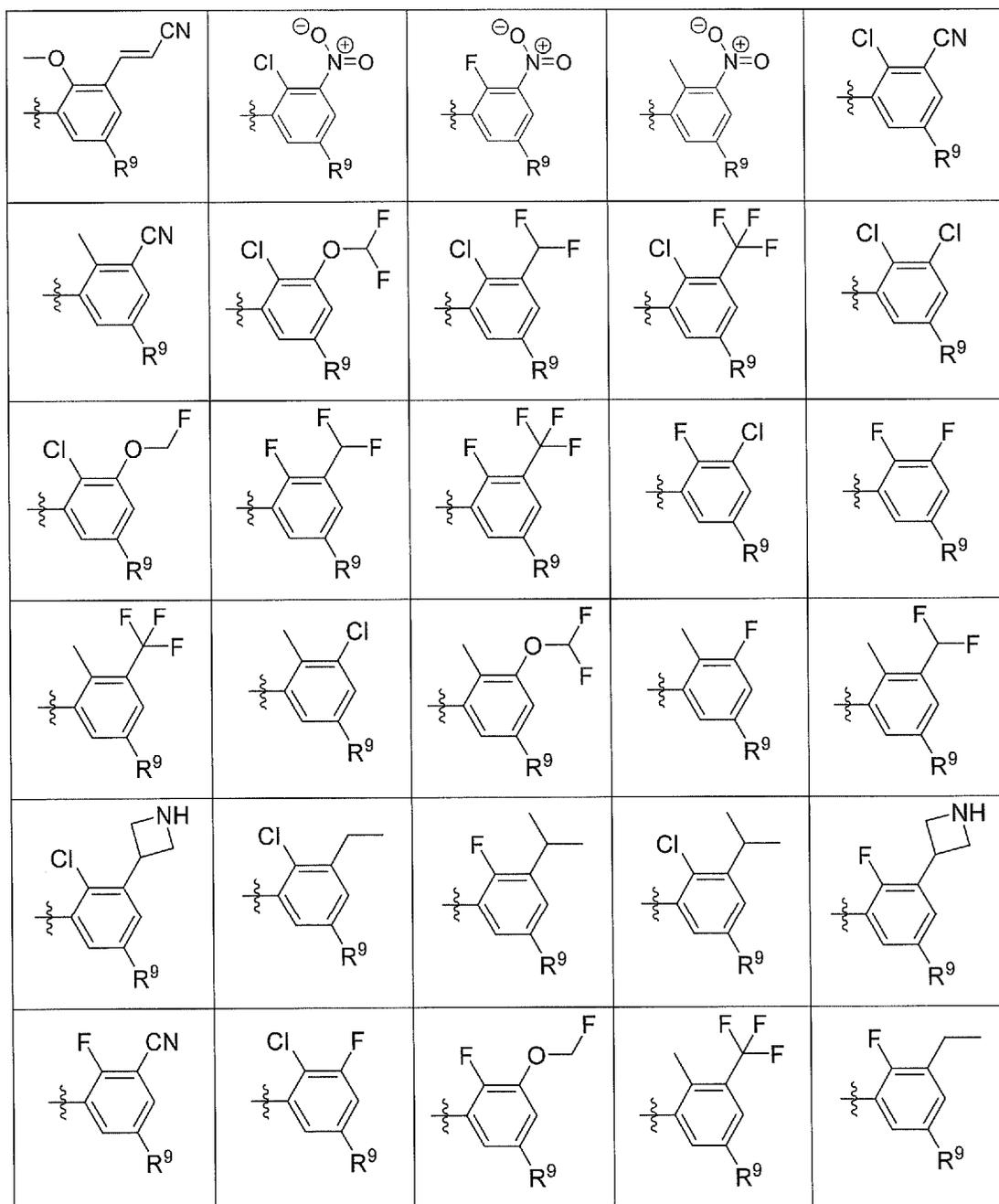
en el que cada (ff) a (nn) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ; en el que:



se selecciona entre el grupo que consiste en:



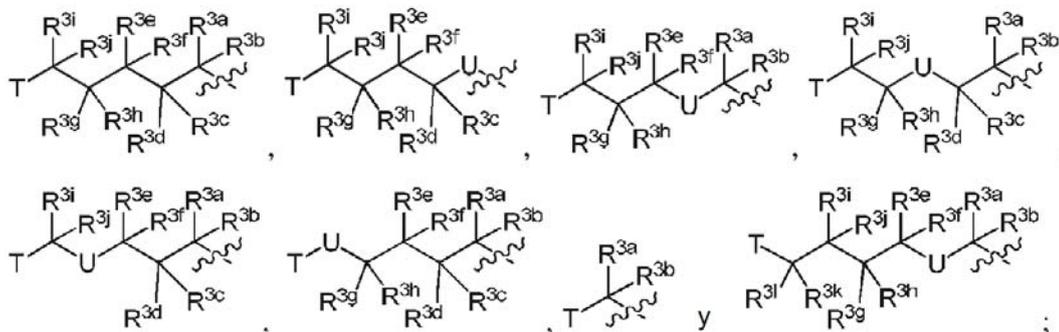




5 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) -OH, (d) SH, (e) -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)OH, (f) -OCF<sub>3</sub>, (g) -OCF<sub>2</sub>H, (h) -OCF<sub>2</sub>, (i) -OCH<sub>3</sub>, (j) -OR<sup>12</sup>, (k) -COR<sup>12</sup>, (l) -CN, (m) -NO<sub>2</sub>, (n) -CONH<sub>2</sub>, (o) -CONR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, (p) COCH<sub>3</sub>, (q) -S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, (r) -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, (s) -SR<sup>12</sup>, (t) -C(O)OH, (u) -C(O)OR<sup>12</sup>, (v) -N<sub>3</sub>, (w) -NH<sub>2</sub>, (x) -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, (y) -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (z) -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (aa) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (bb) -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (cc) -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (dd) -haloalquilo, (ee) -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre), (ff) -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros), (gg) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (hh) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros, y (ii) -C(=NH)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>;

15 en el que cada (y) a (hh) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>; como alternativa dos sustituyentes R<sup>11</sup> se toman juntos para formar (a) un carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de entre:



- 5 en los que R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) -CN, (d) -N<sub>3</sub>, (e) -NO<sub>2</sub>, (f) -OCF<sub>3</sub>, (g) -OCF<sub>2</sub>H, (h) -OCFH<sub>2</sub>, (i) -OCH<sub>3</sub>, (j) -OR<sup>11</sup>, (k) -C(O)R<sup>11</sup>, (l) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, (m) -NH<sub>2</sub>, (n) -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, (o) -NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, (p) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>, (q) -C(O)OH, (r) -C(O)OR<sup>11</sup>, (s) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (t) -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (u) -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (v) haloalquilo, (w) -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y (x) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros;

10 en el que cada (s) a (x) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

- 15 como alternativa, uno o más pares de sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup> y R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup> y R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup> y R<sup>3j</sup>, y R<sup>3k</sup> y R<sup>3l</sup> se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar (a) carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros, (b) anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (c) un doble enlace exo carbono-carbono, (d) grupo carbonilo o (e) grupo tiocarbonilo;

- 20 en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

- 25 como alternativa, en el que dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en átomos de carbono diferentes se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un canillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

- 30 como alternativa, en el que dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un doble enlace carbono-carbono sustituido o no sustituido, o en el que cuatro sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un triple enlace carbono-carbono;

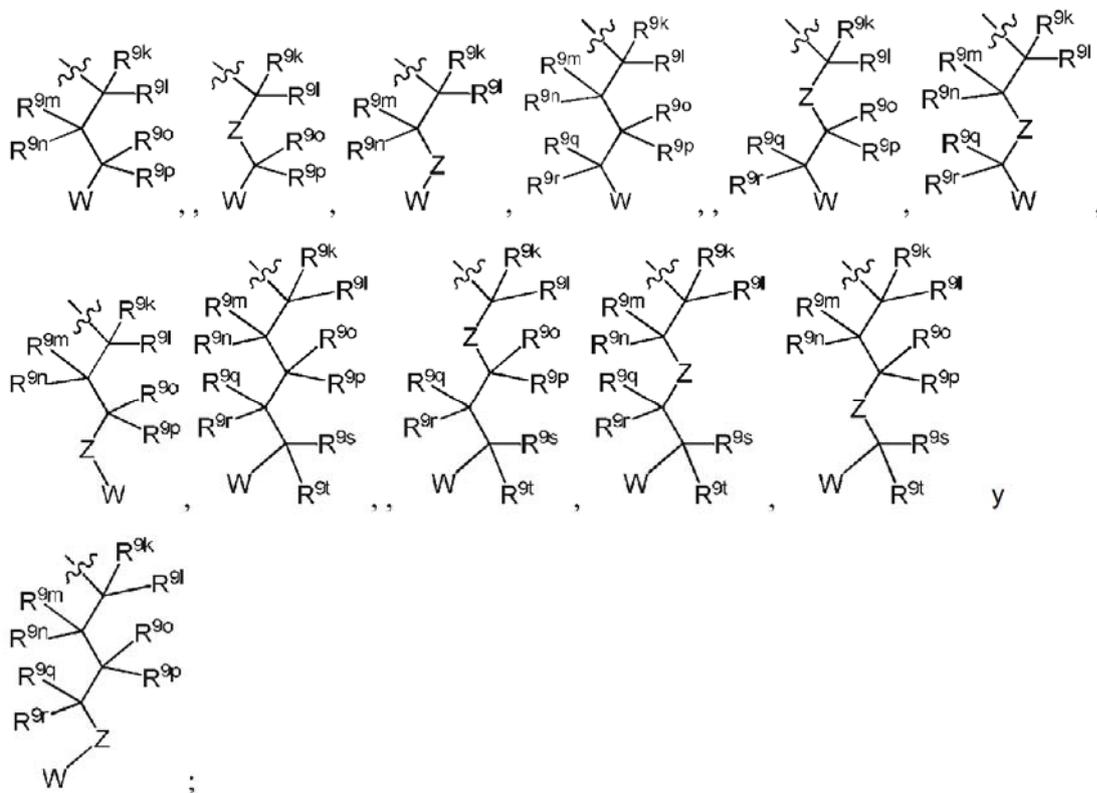
- 35 U se selecciona entre -O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>11</sup>-, -(C=O)-, -NR<sup>11</sup>(C=O)-, -(C=O)NR<sup>11</sup>-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>- y -NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>-;

T se selecciona entre -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>(C=O)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>(C=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, y OR<sup>11</sup>;

- 40 como alternativa, un R<sup>11</sup> y un sustituyente seleccionado entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

- 45 en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

R<sup>9</sup> se selecciona de entre:



5 en los que  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-CN$ , (d)  $-N_3$ , (e)  $-NO_2$ , (f)  $-OCF_3$ , (g)  $-OCH_3$ , (h)  $-OCF_2H$ , (i)  $-OCF_2H$ , (j)  $-OR^{11}$ , (k)  $-NH_2$ , (l)  $-NR^{11}R^{11}$ , (m)  $-C(O)R^{11}$ , (n)  $-C(O)OR^{11}$ , (o)  $-C(O)NR^{11}R^{11}$ , (p)  $-NR^{11}C(O)R^{11}$ , (q)  $-S(O)_pR^{11}$ , (r) alquilo  $C_1-C_8$ , (s) alqueno  $C_2-C_8$ , (t) alquino  $C_1-C_8$ , (u) haloalquilo, (v) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y (w) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros;

10 en el que cada (r) a (w) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

como alternativa, uno o más pares de sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$  y  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$  y  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$  y  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$  y  $R^{9r}$ , y  $R^{9s}$  y  $R^{9t}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros, (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (c) un doble enlace exo carbono-carbono, (d) grupo carbonilo o (e) grupo tiocarbonilo;

en el que cada (a) a (c) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

20 como alternativa, dos sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en átomos de carbono diferentes se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

como alternativa, dos sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un doble enlace sustituido o no sustituido, o cuatro sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un triple enlace carbono-carbono;

Z se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^{11}-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-NR^{11}(C=O)-$ ,  $-(C=O)NR^{11}-$ ,  $-S(O)_pNR^{11}-$ ,  $-NR^{11}S(O)_p-$ ,  $-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$  y  $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ ;

35 W se selecciona entre  $-NR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^{11}(CO)OR^{11}$ ,  $-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ , y  $-OR^{11}$ ;

como alternativa, un R<sup>11</sup> y un sustituyente seleccionado entre R<sup>9k</sup>, R<sup>9l</sup>, R<sup>9m</sup>, R<sup>9n</sup>, R<sup>9o</sup>, R<sup>9p</sup>, R<sup>9q</sup>, R<sup>9r</sup>, R<sup>9s</sup>, y R<sup>9t</sup> se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) -OH, (d) -SH, (e) -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)OH, (f) -OCF<sub>3</sub>, (g) -OCH<sub>3</sub>, (h) -OCF<sub>2</sub>H, (i) -OCFH<sub>2</sub>, (j) -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (k) -CN, (l) -NO<sub>2</sub>, (m) -CONH<sub>2</sub>, (n) C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (o) C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (p) -COH, (q) -COCH<sub>3</sub>, (r) -S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, (s) -S(O)<sub>p</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (t) -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (u) -C(O)OH, (v) -C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (w) -N<sub>3</sub>, (x) -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (y) -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (z) -NH<sub>2</sub>, (aa) -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (bb) -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (cc) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (dd) -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (ee) -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (ff) -haloalquilo, (gg) -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre), (hh) -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros), (ii) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (jj) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros, (kk) -(C=NH)NH<sub>2</sub>, (ll) -C(=NH)NH<sub>2</sub>, (mm) -C(O)R<sup>13</sup>, (nn) =O y (oo) =NR<sup>13</sup>;

en el que cada (aa) a (jj) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>13</sup>;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (d) -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (e) -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (f) -haloalquilo, (g) -OH, (h) -Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (i) -Oalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (j) -Oalquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (k) -OCF<sub>3</sub>, (l) -OCH<sub>3</sub>, (m) -OCF<sub>2</sub>H, (n) -OCFH<sub>2</sub>, (o) -NH<sub>2</sub>, (p) -CN, (q) -N<sub>3</sub>, (r) -S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (s) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y (t) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros;

p es 0, 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2; y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre en cualquier heterociclo en el compuesto están sin oxidar u oxidados (N→O y S(O)<sub>p</sub>, en el que p=1 o 2).

Además, en el presente documento se describen métodos para sintetizar los compuestos anteriores y tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de dichos compuestos y tautómeros.

Después de la síntesis, una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros se puede formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración a un ser humano o animal para su uso como agentes antimicrobianos, particularmente como agentes antibacterianos. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar, evitar o reducir el riesgo de infecciones microbianas o para la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de infecciones microbianas. Por consiguiente, los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros o sus formulaciones se pueden administrar, por ejemplo, por vías orales, parenterales, intravenosas, óticas, oftálmicas, nasales o tópicas, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto o tautómero del mismo, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero al ser humano o animal.

Los anteriores y otros aspectos y realizaciones de la invención pueden comprenderse más completamente mediante referencia a la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una familia de compuestos o tautómeros de los mismos que pueden usarse como agentes antimicrobianos, más particularmente como agentes antibacterianos.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de dichos compuestos y tautómeros.

Los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos o tautómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención que contiene un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica, se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tales como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o

tautómeros descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas y geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica. Todos los procesos usados para preparar compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención e intermedios preparados en los mismos se considera que son parte de la presente invención. Todos los tautómeros de compuestos mostrados o descritos también se considera que son parte de la presente invención. Además, la invención también incluye metabolitos de los compuestos descritos en el presente documento.

La invención también comprende compuestos marcados isotópicamente o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros, que son idénticos a los enumerados en las fórmulas de la invención y siguientes, pero en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra más comúnmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

Los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$ , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones). La PET es útil en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias, los compuestos marcados isotópicamente o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros que tienen una fórmula de la invención pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible. En una realización, los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros de la invención no están marcados isotópicamente.

Cuando cualquier variable (por ejemplo,  $\text{R}^{12}$ ) aparece más de una vez en cualquiera de los constituyentes o fórmulas de la invención, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo se muestra que está sustituido con uno o más restos  $\text{R}^{12}$ , entonces  $\text{R}^{12}$  en cada caso se selecciona independientemente entre la definición de  $\text{R}^{12}$ . También, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables dentro de la valencia normal del átomo designado.

Una estructura química que muestra una representación de línea discontinua para un enlace químico indica que el enlace está presente opcionalmente. Por ejemplo, una línea discontinua dibujada junto a un enlace sencillo sólido indica que el enlace puede ser un enlace sencillo o un doble enlace.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se lista sin indicar el átomo mediante el cual el sustituyente está enlazado al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En casos en los que hay átomos de nitrógeno en los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención, estos, donde sea adecuado, pueden convertirse en *N*-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno). Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de *N*-óxido ( $\text{N} \rightarrow \text{O}$ ), según sea adecuado. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a *N*-óxidos de los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros desvelados en el presente documento.

Un enfoque para desarrollar agentes anti-proliferativos y antiinfecciosos mejorados es proporcionar moduladores (por ejemplo, inhibidores) de la función ribosómica.

Los ribosomas son ribonucleoproteínas, que están presentes tanto en procariotas como en eucariotas. Los ribosomas son los orgánulos celulares responsables de la síntesis de proteínas. Durante la expresión génica, los ribosomas traducen la información genética codificada en un ARN mensajero en proteína (Garrett y *col.*, (2000) "*El ribosoma: estructura, función, antibióticos e interacciones celulares*", American Society for Microbiology, Washington, DC).

Los ribosomas comprenden dos subunidades de ribonucleoproteínas no equivalentes. La subunidad más grande (también conocida como la "subunidad ribosómica grande") es aproximadamente el doble del tamaño de la subunidad más pequeña (también conocida como la "subunidad ribosómica pequeña"). La subunidad ribosómica pequeña se une al ARN mensajero (ARNm) y media las interacciones entre el ARNm y los anticodones del ARN de transferencia (ARNt) de los que depende la fidelidad de la traducción. La subunidad ribosómica grande cataliza la formación del enlace peptídico, *es decir*, la reacción de peptidiltransferasa de la síntesis de proteínas, e incluye, al menos, tres sitios de unión a ARNt diferentes conocidos como sitios aminoacilo, peptidilo y de salida. El sitio aminoacilo o sitio A acomoda el aminoacil-ARNt entrante que contribuirá con su aminoácido a la cadena peptídica en crecimiento. Además, el espacio A del sitio A es importante. El sitio peptidilo o sitio P acomoda el complejo peptidil-ARNt, *es decir*, el ARNt con su aminoácido que es parte de la cadena peptídica en crecimiento. La salida o sitio E acomoda el ARNt desacilado después de que ha donado su aminoácido a la cadena polipeptídica en crecimiento.

## 1. Definiciones

"Isomerismo" significa compuestos que tiene fórmulas moleculares idénticas pero que se diferencian en la naturaleza o secuencia en de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diaestereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

"Isómero quiral" significa un compuesto con al menos un centro quiral. Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir tanto como un enantiómero individual como en forma de una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene  $2^{n-1}$  pares enantioméricos, en el que n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir en forma de un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando un centro quiral está presente, un estereoisómero puede caracterizarse mediante la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. Configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con la *Regla de secuencia* de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et al, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, J., *Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Isómeros geométricos" se refiere a los diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida en torno a dobles enlaces. Estas configuraciones se diferencian en sus nombres mediante los prefijos *cis* y *trans*, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado o lados opuestos del doble enlace en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Además, los compuestos descritos en la presente solicitud incluyen todos los isómeros atropícos de los mismos. "Isómeros atropícos" son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros están dispuestos de un modo diferente en el espacio. Los isómeros atropícos deben su existencia a una rotación restringida provocada por el impedimento de rotación de grupos grandes en torno a un enlace central. Tales isómeros atropícos existen típicamente en forma de una mezcla, sin embargo, como resultado de avances recientes en las técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atropícos en los casos seleccionados.

"Tautómeros" se refiere a compuestos cuyas estructuras se diferencian marcadamente en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido. Debe apreciarse que los compuestos de la presente invención pueden representarse como tautómeros diferentes. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas están destinadas a estar dentro del alcance de la invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma tautomérica.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en una forma tautomérica que también está destinada a estar abarcada dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen en forma de mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, habitualmente

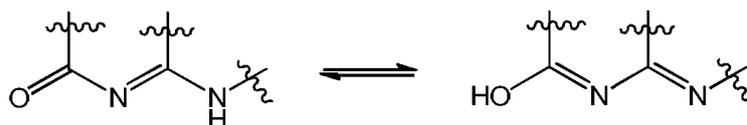
predomina un tautómero. Incluso aunque se describa un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Esta reacción da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada por un intercambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. En soluciones donde es posible la tautomerización, puede alcanzarse un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de muchos factores, incluyendo la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante tautomerizaciones se denomina tautomerismo.

De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, dos se observan de un modo habitual. En el tautomerismo ceto-enol sucede un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de anillo-cadena, se muestra mediante glucosa. Este surge como resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (forma de anillo).

Las tautomerizaciones se caracterizan por: Base: 1. desprotonación; 2. formación de anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en posiciones diferentes del anión; Ácido: 1. protonación; 2. formación de anión deslocalizado; 3. desprotonación en una posición diferente adyacente al catión.

Son pares tautoméricos comunes: cetona - enol, amida - nitrilo, lactama - lactima, tautomerismo amida - imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en las nucleobases guanina, timina y citosina), amina - enamina y enamina - enamina. Un ejemplo se incluye a continuación para propósitos ilustrativos, y la presente invención no está limitada a este ejemplo:



Las expresiones "polimorfos cristalinos" o "polimorfos" o "formas cristalinas" significan estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede recrystalizarse en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Las formas cristalinas diferentes tienen habitualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, dureza de densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recrystalización, velocidad de crystalización, temperatura de almacenamiento y otros factores pueden provocar que predomine una forma cristalina. Los polimorfos cristalinos de los compuestos pueden prepararse mediante crystalización en condiciones diferentes.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado, normalmente un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno, está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N, N=N, etc.).

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbono anomérico" significa el carbono de acetal de un glucósido.

Como se usa en el presente documento, el término "glucósido" es un acetal cíclico.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifático tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo C<sub>1-4</sub> pretende incluir C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, y C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> y C<sub>1-8</sub> pretende incluir C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, y C<sub>8</sub>. Algunos ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

Como se usa en el presente documento, "alquenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etenilo y propenilo. Por ejemplo alquenilo C<sub>2-6</sub> pretende incluir grupos alquenilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> y alquenilo C<sub>2-8</sub> pretende incluir C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, y C<sub>8</sub>.

Como se usa en el presente documento, "alquinilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo

de la cadena, tal como etinilo y propinilo. Por ejemplo, alquinilo C<sub>2-6</sub> pretende incluir grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> y alquinilo C<sub>2-8</sub> pretende incluir C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, y C<sub>8</sub>.

5 Además, "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" están destinados a incluir restos que son dirradicales, es decir, que tienen dos puntos de unión. Un ejemplo no limitante de tal resto alquilo que es un dirradical es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, es decir, un grupo alquilo C<sub>2</sub> que está enlazado covalentemente mediante cada átomo de carbono terminal al resto de la molécula. Los dirradicales alquilo también son conocidos como radicales "alquilenilo". Los dirradicales de alquenilo también se conocen como radicales "alquenilenilo". Los dirradicales alquinilo también se conocen como radicales "alquinilenilo".

10 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" pretende incluir grupos de anillo saturado, tales como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. cicloalquilo C<sub>3-8</sub> pretende incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>.

15 Como se usa en el presente documento, "contraión" se usa para referirse a especies cargadas positivamente o negativamente presentes junto con un ion de carga opuesta. Un ejemplo no limitante de un contraión es un ion o iones presentes para contraequilibrar la carga o cargas en un compuesto orgánico. Los ejemplos no limitantes de contraiones incluyen cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y amonio.

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifático tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más halógenos (por ejemplo -C<sub>v</sub>F<sub>w</sub> en el que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)). Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.

25 Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. alcoxi C<sub>1-6</sub>, pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. alcoxi C<sub>1-8</sub>, pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, s-pentoxi, n-heptoxi y n-octoxi.

30 Como se usa en el presente documento, "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre. alquiltio C<sub>1-6</sub>, pretende incluir grupos alquiltio C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. alquiltio C<sub>1-8</sub>, pretende incluir grupos alquiltio C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> y C<sub>8</sub>.

35 Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende indicar, a menos que se especifique lo contrario, cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado (incluyendo parcialmente y totalmente insaturado) o aromático, y dicho anillo consiste en átomos de carbono en su estructura central de anillo. Los ejemplos de tales carbociclos o anillos carbocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son de uno a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es puenteado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (por ejemplo, naftilo y tetrahidronaftilo) y espiro.

50 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o anillo "heterocíclico" significa, a menos que se indique lo contrario, un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable que es saturado, insaturado (incluyendo parcialmente y totalmente insaturado) o aromático, y dicho anillo consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos en su estructura central de anillo, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluyendo cualquier grupo bicíclico o tricíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado o unido a un segundo anillo (por ejemplo, un anillo de benceno). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en el que p = 1 o 2). Cuando un átomo de nitrógeno se incluye en el anillo, este es N o NH, dependiendo de si está unido o no a un doble enlace en el anillo (es decir, un hidrógeno está presente si se necesita para mantener la tri-valencia del átomo de nitrógeno). El heterociclo o anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos de heterociclo o heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo o anillo heterocíclico puede estar opcionalmente cuaternizado. Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterociclo o anillo heterocíclico. Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Cuando un anillo es puenteado, los sustituyentes

enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos espiro y condensados.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo aromático", anillo "heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar un anillo aromático, monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos bicíclicos aromáticos heterocíclicos o heterociclo o heteroarilo, solo uno de los dos anillos necesita ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque pueden serlo ambos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede ser  
10 condensado o puenteado como se ha definido anteriormente para heterociclos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, según se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en el que p = 1 o 2). En determinados compuestos, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor a 1.

15 Los ejemplos de heterociclos aromáticos, heterocíclicos aromáticos o heteroarilos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azabicyclooctanonilo, azepanilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, benzodioxolilo, benzooxadiazolilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, cicloheptilo, decahidroquinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolidinilimina, imidazolinilo, imidazolilo, imidazolono, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendiofenilo, metilbenzotriazolilo, metilfuranilo, metilimidazolilo, metiltiazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolidinono, oxazolilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperazinono, piperidinilo, piperideno, piperidono, 4-piperidono, piperono, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxadiazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, piridinono, piridilo, pirimidinilo, pirroldionilo, pirrolidinilo, pirrolidinono, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxadiazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, tiomorfolinildioxido, triazinilo, triazolopirimidinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

35 Como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos o tautómeros de los mismos, o sales o ésteres de los mismos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance de un buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable.

40 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados o tautómeros de los mismos, en los que el compuesto precursor o un tautómero del mismo, se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables  
45 incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor o un tautómero del mismo formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, benenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhidrato, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluenosulfónico.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor o un tautómero del mismo que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos o tautómeros de los mismos con una cantidad estequiométrica del ácido o base  
60 adecuada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetnitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, Estados Unidos de América, pág. 1445 (1990).

Como se usa en el presente documento, "compuesto estable" y "estructura estable" están destinados a indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente", tal como se usa en el presente documento, significa el sujeto humano o animal (en el caso de un animal, más típicamente un mamífero) que sería sometido a un procedimiento médico quirúrgico o invasivo. Dicho paciente o sujeto podría considerarse que necesita los métodos para tratar, reducir el riesgo de o evitar la infección debido a un procedimiento quirúrgico o a un procedimiento médico invasivo. Dicho paciente o sujeto también se puede considerar que necesita una profilaxis peri-operatoria.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" significa proporcionar una intervención terapéutica para curar o mejorar una infección.

15 Tal como se usa en el presente documento, El término "evitar", tal como se usa en el presente documento, significa, que detiene completamente o casi completamente que se produzca una infección, por ejemplo cuando el paciente o sujeto está predispuesto a una infección o en riesgo de contraer una infección. Evitar también puede incluir inhibir, es decir, detener el desarrollo, de una infección.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "reducir el riesgo de", tal como se usa en el presente documento, significa disminuir la verosimilitud o probabilidad de que se produzca una infección, por ejemplo cuando el paciente o sujeto está predispuesto a una infección o en riesgo de contraer una infección.

25 Tal como se usa en el presente documento, "insaturado" se refiere a compuestos que tienen al menos un grado de insaturación (*p. ej.*, al menos un enlace múltiple) e incluye compuestos parcial y totalmente insaturados.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, (incluyendo combinaciones de compuestos y/o tautómeros de los mismos, y/o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o tautómero), de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación como un agente antimicrobiano. Por ejemplo, una cantidad eficaz se refiere a una cantidad del compuesto o tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero que está presente en una composición, una formulación o en un dispositivo médico administrado a un paciente receptor o sujeto suficiente para provocar actividad biológica, por ejemplo, actividad antiinfecciosa, tal como, *p. ej.*, actividad antimicrobiana, actividad antibacteriana, actividad antifúngica, actividad antiviral o actividad antiparasitaria.

35 El término "cantidad profilácticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto o un tautómero de dicho compuesto o tautómero, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero (incluyendo combinaciones de compuestos y/o tautómeros de los mismos, y/o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos) de la presente invención que es eficaz profilácticamente cuando se administra solo o en combinación como un agente antimicrobiano. Por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz se refiere a una cantidad del compuesto o tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero que está presente en una composición, una formulación o en un dispositivo médico administrado a un paciente receptor o sujeto suficiente para evitar o reducir el riesgo de una infección debido a un procedimiento quirúrgico o un procedimiento médico invasivo.

45 Debe entenderse además que las representaciones para "aceptor de enlace de hidrógeno-aceptor de enlace de hidrógeno-donador de enlace de hidrógeno" y "aceptor de enlace de hidrógeno-aceptor de enlace de hidrógeno-aceptor de enlace de hidrógeno" pretenden indicar la orientación relativa de los aceptores y donadores de enlace de hidrógeno y no pretende limitar que dichos grupos estén directamente conectados entre sí, ya que se contempla que se pueden incluir átomos o grupos de átomos adicionales entre dichos grupos.

50 En la memoria descriptiva, las formas en singular también incluyen el plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente invención. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva prevalecerá. Tal como se usa en el presente documento, "mamífero" se refiere a pacientes humanos y no humanos.

55 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o un tautómero del mismo o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, (incluyendo también combinaciones de compuestos y/o tautómeros de los mismos, y/o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros), de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación como un agente antimicrobiano. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad del compuesto o tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero que está presente en una composición, una formulación o en un dispositivo médico administrado a un paciente receptor o sujeto en una cantidad suficiente para provocar actividad biológica, por ejemplo, actividad antimicrobiana, actividad antifúngica, actividad antiviral, actividad

antiparasitaria, actividad antidiarreica y/o actividad antiproliferativa. En un aspecto, la combinación de compuestos y/o tautómeros de los mismos, y/o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros es una combinación sinérgica. Sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* vol. 22, págs. 27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos o tautómeros de los mismos o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros cuando se administran solos como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones inferiores a la óptima de los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto antiproliferativo y/o anti-infeccioso, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sitio de unión de la microhélice de ARN" se refiere al locus ribofuncional de la subunidad ribosómica grande ocupada por la microhélice de ARN de Fórmula III. El sitio de unión de la microhélice de ARN define al menos una porción o se solapa con el sitio E.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sitio A" se refiere al locus ribofuncional ocupado por una molécula de aminoacil-ARNt inmediatamente antes de su participación en la reacción de formación del enlace peptídico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sitio E" se refiere al locus ribofuncional ocupado por una molécula de ARNt desacilada después de su participación en la reacción de formación del enlace peptídico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sitio P" se refiere al locus ribofuncional ocupado por un peptidil-ARNt en el momento en que participa en la reacción de formación del enlace peptídico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "espacio A" se refiere a la porción del sitio A dentro del centro peptidiltransferasa en el que se une la porción de aminoácidos del ARNt aminoacilado, o como alternativa la porción del sitio A en el que el anillo de oxazolidinona de linezolidina se une.

Tal como se usa en el presente documento y en referencia a un ribosoma o subunidad ribosómica, las expresiones "una porción de" o "una porción de la estructura tridimensional de" se entiende que significa una porción de la estructura tridimensional de un ribosoma o una subunidad ribosómica, que incluye la distribución de carga y las características de hidrofiliidad/hidrofobicidad, formadas por al menos tres, más preferentemente al menos tres a diez, y lo más preferentemente al menos diez restos de aminoácidos y/o restos de nucleótidos del ribosoma o subunidad ribosómica. Los restos que forman dicha porción pueden ser, por ejemplo, (i) restos contiguos basados en, por ejemplo, una secuencia primaria de un ARN ribosómico o proteína ribosómica, (ii) restos que forman una porción contigua de la estructura tridimensional del ribosoma o subunidad ribosómica o (c) una combinación de las mismas. Tal como se usa en el presente documento y en referencia a la microhélice de ARN, las expresiones "una porción de" o "una porción de la estructura tridimensional de" se entiende que significa una porción de la estructura tridimensional de una microhélice de ARN, que incluye la distribución de carga y las características de hidrofiliidad/hidrofobicidad, formadas por al menos tres, más preferentemente al menos tres a diez átomos de uno o más restos de núcleo de Fórmula III. Los átomos que forman dicha porción pueden ser, por ejemplo, (i) átomos inaccesibles a los disolventes enterrados dentro del núcleo de la microhélice de ARN, (ii) átomos accesibles a los disolventes de la microhélice de ARN, o (iii) una combinación de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término ESBL es beta-lactamasa de espectro extendido. El término KPC es *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión infección bacteriana aguda de la piel y de la estructura de la piel (ABSSSI) abarca infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel (cSSSI) y complicaciones de las infecciones de la piel y tejidos blandos (cSSTI), que se han usado indistintamente. Las expresiones infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel (uSSSI) e infecciones de la piel y tejidos blandos no complicadas (uCSSTI) se han usado indistintamente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "spp." es la abreviatura de especie.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto de la invención" incluye una o más compuestos de la fórmula de la invención o un compuesto explícitamente divulgado en el presente documento.

Todos los porcentajes y relaciones usados en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, están en peso.

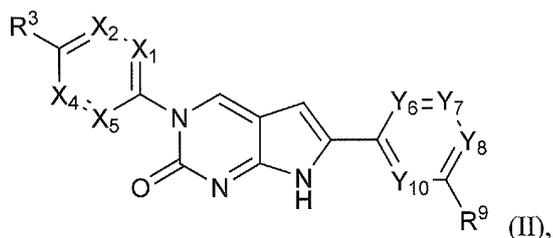
A lo largo de la descripción, en la que las composiciones se describen por tener, incluir o comprender componentes específicos, o en la que los procesos se describen por tener, incluir o comprender etapas de proceso específicas, se contempla que las composiciones de la presente invención también consisten esencialmente en, o consisten en, los

componentes citados, y que los procedimientos de la presente invención también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones son inmatrimoniales siempre que la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones se pueden realizar simultáneamente.

5

2. Compuestos de la invención

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



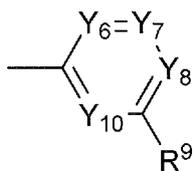
10

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, en la que

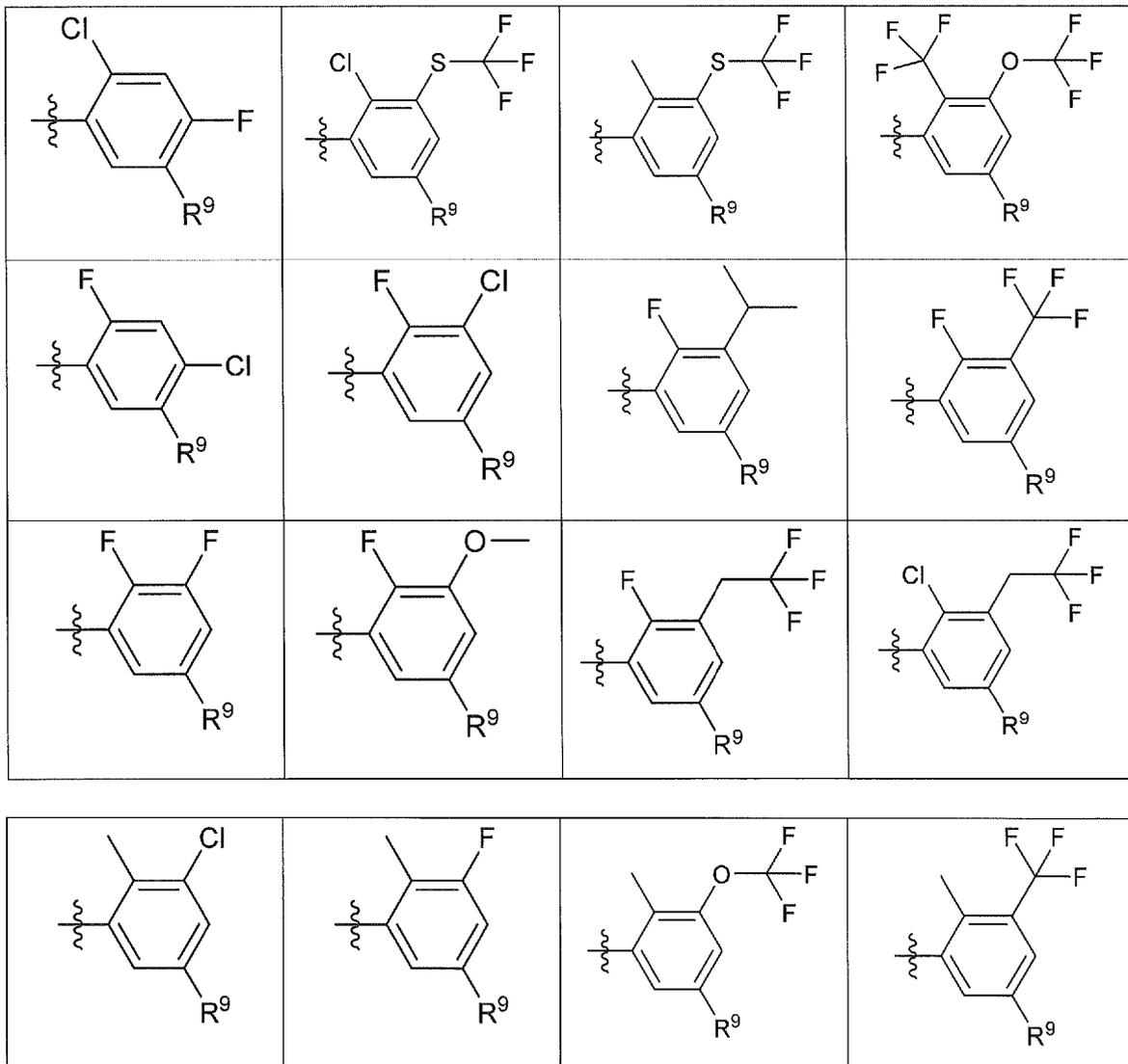
15  $X_1$  es  $CR^1$  o N;  $X_2$  es  $CR^2$  o N;  $X_4$  es  $CR^4$  o N;  $X_5$  es  $CR^5$  o N;

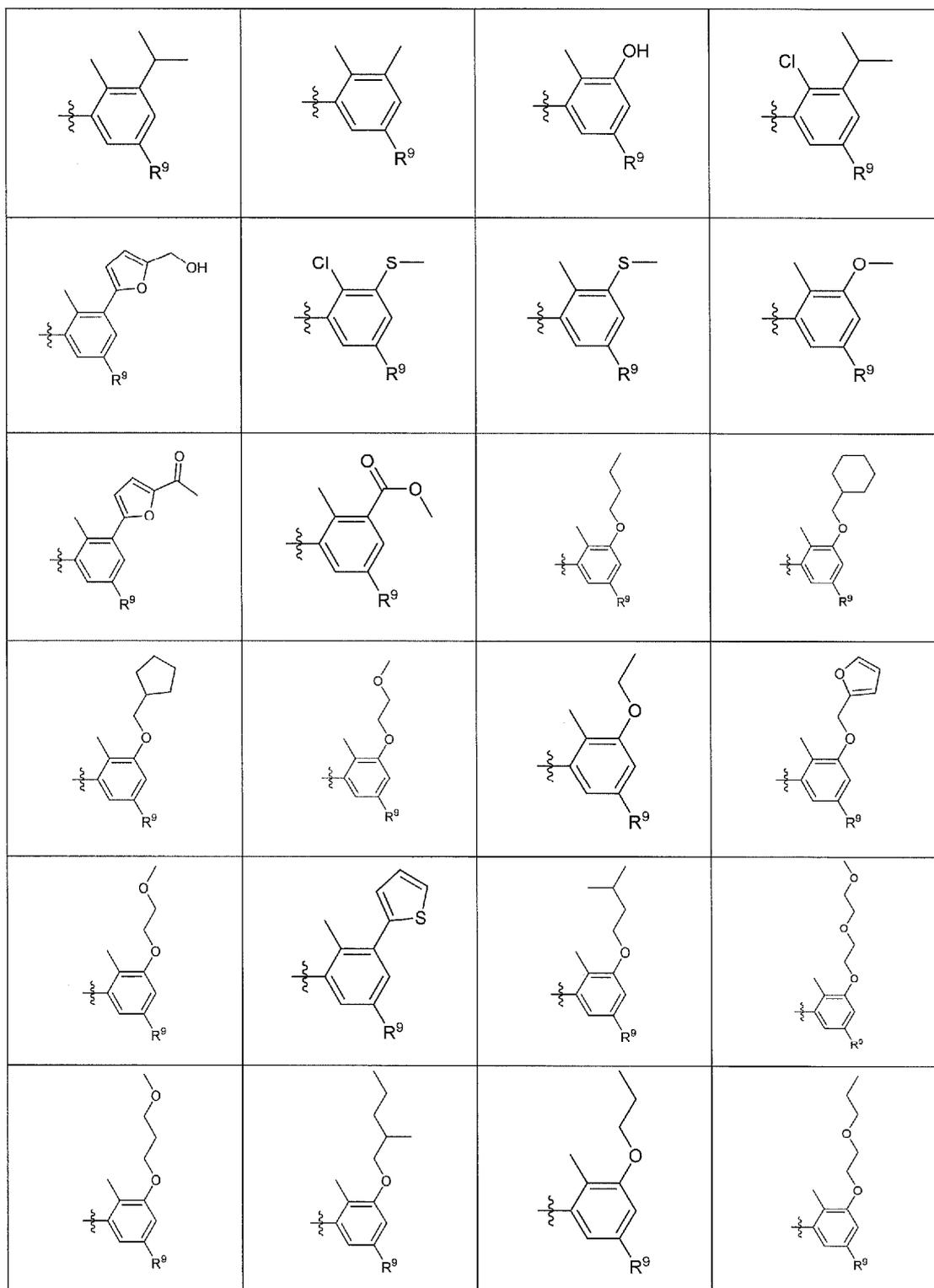
$R^1, R^2, R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CF_2H$ , (h)  $-CFH_2$ , (i)  $-OCF_3$ , (j)  $-OCF_2H$ , (k)  $-OCFH_2$ , (l)  $-OCH_3$ , (m)  $-CN$ , (n)  $-N_3$ , (o)  $-NO_2$ , (p)  $-NR^{11}R^{11}$ , (q)  $-NR^{11}C(O)R^{11}$ , (r)  $-C(O)NR^{11}R^{11}$ , (s)  $-OR^{11}$ , (t)  $-COH$ , (u)  $-CO$ (alquilo  $C_1-C_8$ ), (v)  $-COR^{11}$ , (w)  $-NR^{11}(CNR^{11})NR^{11}R^{11}$ , (x)  $-S(O)_pR^{11}$ , (y)  $-NR^{11}S(O)_pR^{11}$ , (z)  $-SR^{11}$ , (aa)  $-SCF_3$ , (bb)  $-C(CF_3)H-NH-CHR^{11}R^{11}$ , (cc)  $-COOR^{11}$ , (dd)  $-(OCH_2CH_2)_iR^{11}$ , (ee)  $-(OCH_2CH_2)_iOR^{11}$ , (ff)  $-alquilo C_1-C_8$ , (gg)  $-alqueno C_2-C_8$ , (hh)  $-alquino C_2-C_8$ , (ii)  $-(alquil C_1-C_8)$ -(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre), (jj)  $-(alquil C_1-C_8)$ -(carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros), (kk)  $-haloalquilo$ , (ll) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (mm) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros, y (nn)  $-CHR^{11}-NH$ -(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre);

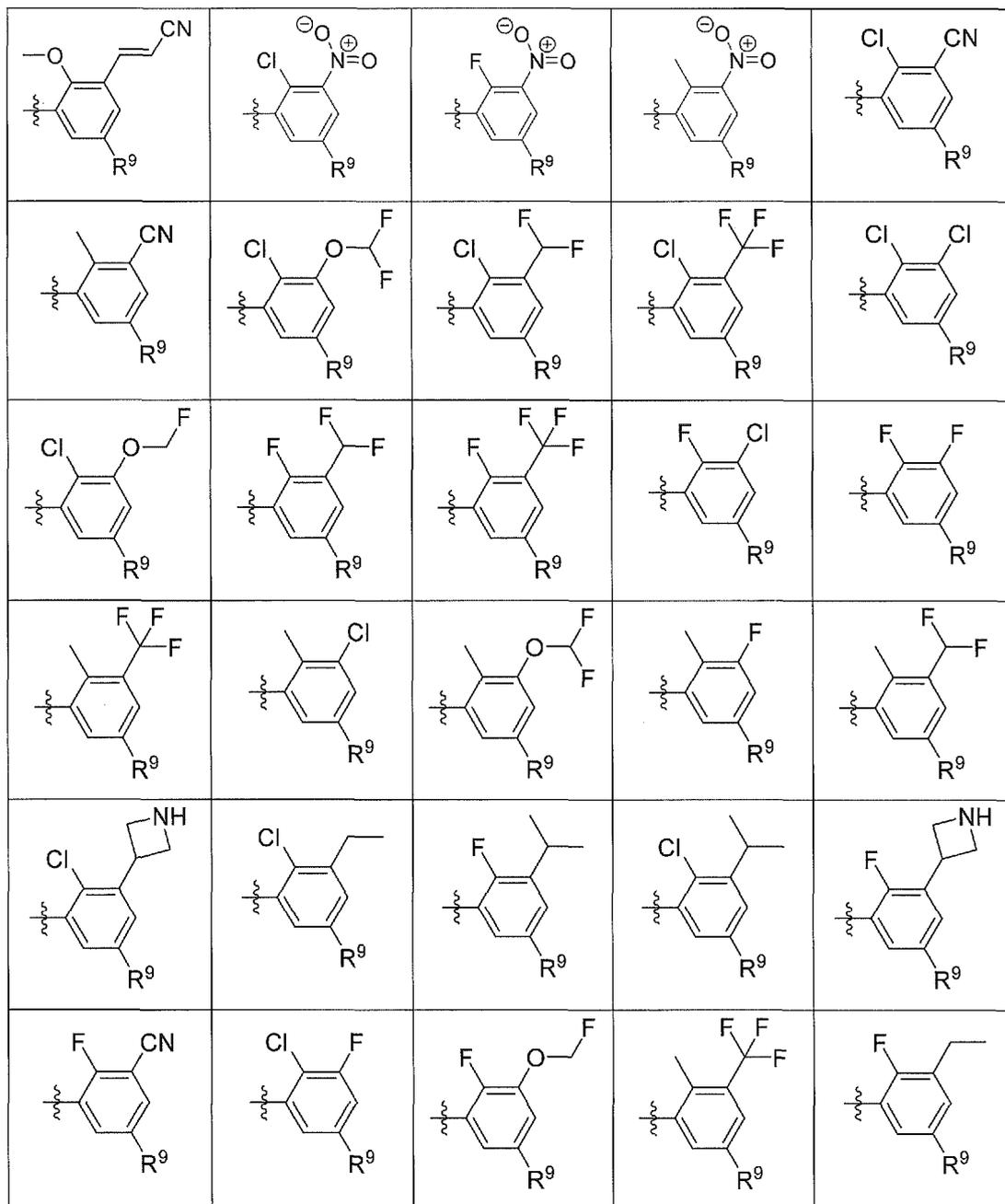
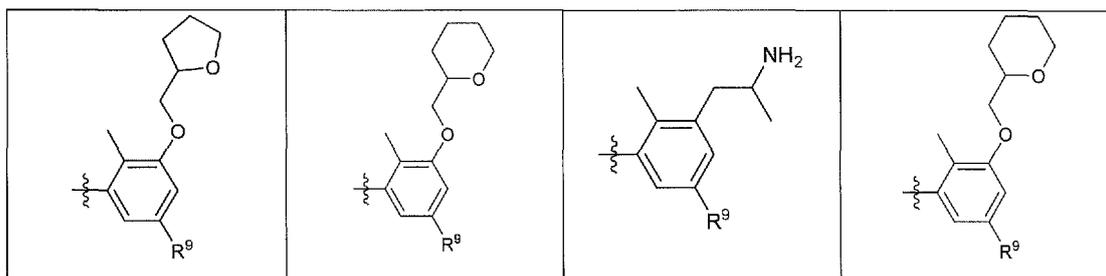
30 en el que cada (ff) a (nn) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ; en el que:



se selecciona entre el grupo que consiste en:







5 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) -OH, (d) -SH, (e) -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)OH, (f) -OCF<sub>3</sub>, (g) -OCF<sub>2</sub>H, (h) -OCF<sub>2</sub>, (i) -OCH<sub>3</sub>, (j) -OR<sup>12</sup>, (k) -COR<sup>12</sup>, (l) -CN, (m) -NO<sub>2</sub>, (n) -CONH<sub>2</sub>, (o) -CONR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, (p) -COCH<sub>3</sub>, (q) -S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, (r) -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, (s) -SR<sup>12</sup>, (t) -C(O)OH, (u) -C(O)OR<sup>12</sup>, (v) -N<sub>3</sub>, (w) -NH<sub>2</sub>, (x) -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, (y) -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (z) -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, (aa) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (bb) -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (cc) -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (dd) -haloalquilo, (ee) -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros

que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre), (ff) -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros), (gg) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (hh) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros, y (ii) -

5 (C=NH)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>;

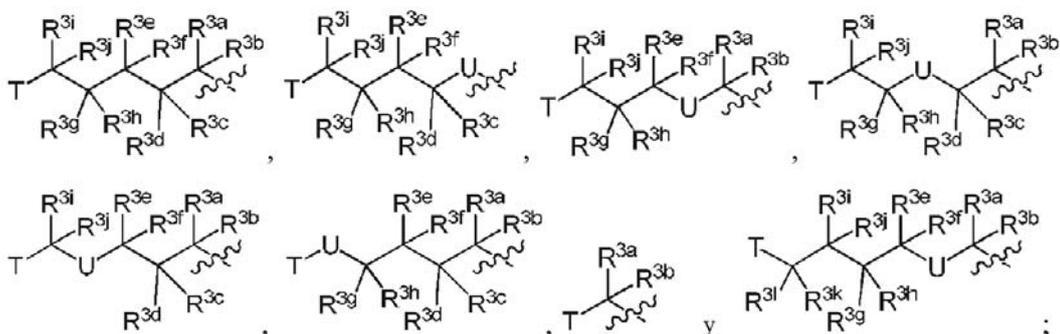
en el que cada (y) a (hh) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

como alternativa dos sustituyentes R<sup>11</sup> se toman juntos para formar (a) un carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

10

R<sup>3</sup> se selecciona de entre:

15



en los que R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) -CN, (d) -N<sub>3</sub>, (e) -NO<sub>2</sub>, (f) -OCF<sub>3</sub>, (g) -OCF<sub>2</sub>H, (h) -OCFH<sub>2</sub>, (i) -OCH<sub>3</sub>, (j) -OR<sup>11</sup>, (k) -C(O)R<sup>11</sup>, (l) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, (m) -NH<sub>2</sub>, (n) -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, (o) -NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, (p) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>, (q) -C(O)OH, (r) -C(O)OR<sup>11</sup>, (s) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (t) -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (u) -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (v) haloalquilo, (w) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y (x) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros;

20

25 en el que cada (s) a (x) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

como alternativa, uno o más pares de sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup> y R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup> y R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup> y R<sup>3j</sup>, y R<sup>3k</sup> y R<sup>3l</sup> se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar (a) carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros, (b) anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (c) un doble enlace exo carbono-carbono, (d) grupo carbonilo o (e) grupo tiocarbonilo;

30

en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

35 como alternativa, en el que dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en átomos de carbono diferentes se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un canillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

40

en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

45 como alternativa, en el que dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un doble enlace carbono-carbono sustituido o no sustituido, o en el que cuatro sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un triple enlace carbono-carbono;

50

U se selecciona entre -O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>11</sup>-, -(C=O)-, -NR<sup>11</sup>(C=O)-, -(C=O)NR<sup>11</sup>-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>- y -NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>-;

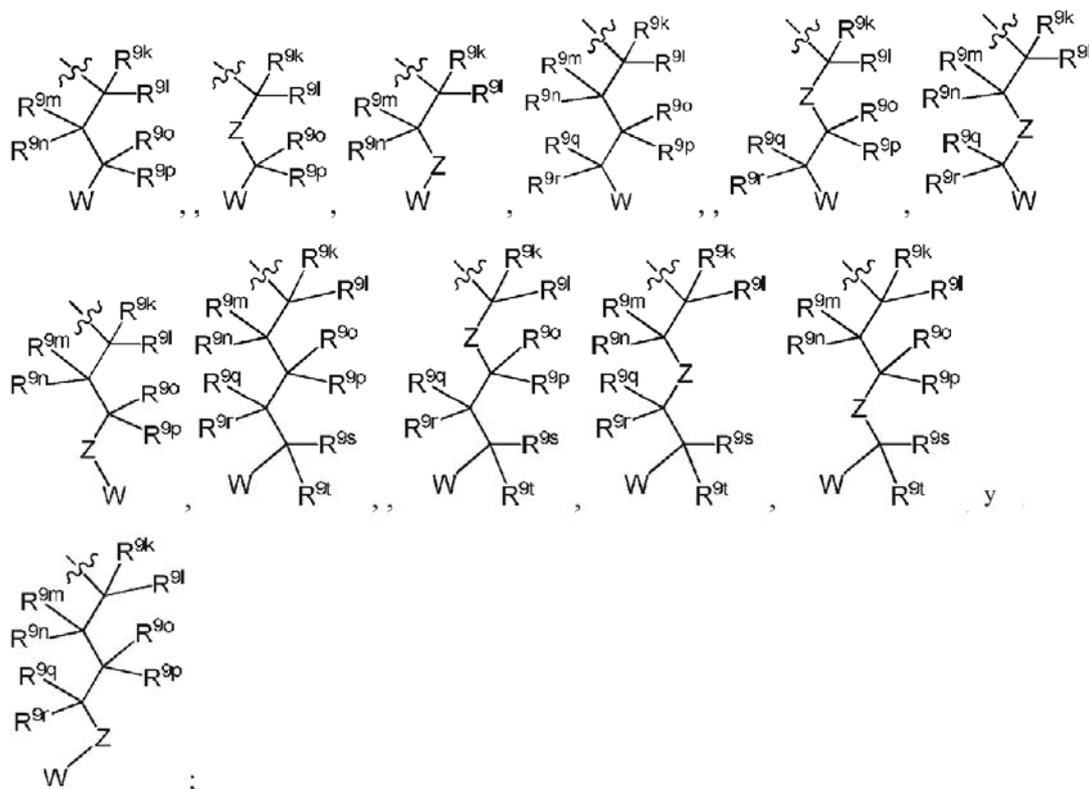
T se selecciona entre -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>(C=O)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>(C=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, y OR<sup>11</sup>;

como alternativa, un  $R^{11}$  y un sustituyente seleccionado entre  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{3e}$ ,  $R^{3f}$ ,  $R^{3g}$ ,  $R^{3h}$ ,  $R^{3i}$ ,  $R^{3j}$ ,  $R^{3k}$ , y  $R^{3l}$  se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

5

en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

$R^9$  se selecciona de entre:



10

en los que  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-CN$ , (d)  $-N_3$ , (e)  $-NO_2$ , (f)  $-OCF_3$ , (g)  $-OCH_3$ , (h)  $-OCF_2H$ , (i)  $-OCF_2H$ , (j)  $-OR^{11}$ , (k)  $-NH_2$ , (l)  $-NR^{11}R^{11}$ , (m)  $-C(O)R^{11}$ , (n)  $-C(O)OR^{11}$ , (o)  $-C(O)NR^{11}R^{11}$ , (p)  $-NR^{11}C(O)R^{11}$ , (q)  $-S(O)_pR^{11}$ , (r) alquilo  $C_1-C_8$ , (s) alqueno  $C_2-C_8$ , (t) alquino  $C_1-C_8$ , (u) haloalquilo, (v) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y (w) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros;

15

en el que cada (r) a (w) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

20

como alternativa, uno o más pares de sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$  y  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$  y  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$  y  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$  y  $R^{9r}$ , y  $R^{9s}$  y  $R^{9t}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros, (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (c) un doble enlace exo carbono-carbono, (d) grupo carbonilo o (e) grupo tiocarbonilo;

25

en el que cada (a) a (c) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

30

como alternativa, dos sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en átomos de carbono diferentes se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

35

en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

como alternativa, dos sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un

doble enlace sustituido o no sustituido, o cuatro sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un triple enlace carbono-carbono;

5 Z se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^{11}-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-NR^{11}(C=O)-$ ,  $-(C=O)NR^{11}-$ ,  $-S(O)_pNR^{11}-$ ,  $-NR^{11}S(O)_p-$ ,  $-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$  y  $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ ;

W se selecciona entre  $-NR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^{11}(CO)OR^{11}$ ,  $-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ , y  $-OR^{11}$ ;

10 como alternativa, un  $R^{11}$  y un sustituyente seleccionado entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

$R^{12}$  se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-OH$ , (d)  $-SH$ , (e)  $-(alquilo\ C_1-C_8)OH$ , (f)  $-OCF_3$ , (g)  $-OCH_3$ , (h)  $-OCF_2H$ , (i)  $-OCFH_2$ , (j)  $-O(alquilo\ C_1-C_8)$ , (k)  $-CN$ , (l)  $-NO_2$ , (m)  $-CONH_2$ , (n)  $C(O)NH(alquilo\ C_1-C_8)$ , (o)  $C(O)N(alquilo\ C_1-C_8)_2$ , (p)  $-COH$ , (q)  $-COCH_3$ , (r)  $-S(O)_pCH_3$ , (s)  $-S(O)_pN(alquilo\ C_1-C_8)_2$ , (t)  $-S(alquilo\ C_1-C_8)$ , (u)  $-C(O)OH$ , (v)  $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_8)$ , (w)  $-N_3$ , (x)  $-NHC(O)(alquilo\ C_1-C_8)$ , (y)  $-N(alquilo\ C_1-C_8)C(O)(alquilo\ C_1-C_8)$ , (z)  $-NH_2$ , (aa)  $-NH(alquilo\ C_1-C_8)$ , (bb)  $-N(alquilo\ C_1-C_8)_2$ , (cc)  $-alquilo\ C_1-C_8$ , (dd)  $alqueno\ C_2-C_8$ , (ee)  $alquino\ C_2-C_8$ , (ff)  $-haloalquilo$ , (gg)  $(alquilo\ C_1-C_8)-(heterociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros\ que\ contiene\ uno\ o\ más\ heteroátomos\ seleccionados\ entre\ el\ grupo\ que\ consiste\ en\ nitrógeno, oxígeno\ y\ azufre)$ , (hh)  $(alquilo\ C_1-C_8)-(carbociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros)$ , (ii)  $heterociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros\ que\ contiene\ uno\ o\ más\ heteroátomos\ seleccionados\ entre\ el\ grupo\ que\ consiste\ en\ nitrógeno, oxígeno\ y\ azufre$ , (jj)  $carbociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros$ , (kk)  $-(C=NH)NH_2$ , (ll)  $C(=NH)NH_2$ , (mm)  $-C(O)R^{13}$ , (nn)  $=O$  y (oo)  $=NR^{13}$ ;

en el que cada (aa) a (jj) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{13}$ ;

30  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-alquilo\ C_1-C_8$ , (d)  $alqueno\ C_2-C_8$ , (e)  $alquino\ C_2-C_8$ , (f)  $-haloalquilo$ , (g)  $-OH$ , (h)  $-Oalquilo\ C_1-C_8$ , (i)  $-Oalqueno\ C_2-C_8$ , (j)  $-Oalquino\ C_2-C_8$ , (k)  $-OCF_3$ , (l)  $-OCH_3$ , (m)  $-OCF_2H$ , (n)  $-OCFH_2$ , (o)  $-NH_2$ , (p)  $-CN$ , (q)  $-N_3$ , (r)  $-S(O)_palquilo\ C_1-C_8$ , (s)  $heterociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros\ que\ contiene\ uno\ o\ más\ heteroátomos\ seleccionados\ entre\ el\ grupo\ que\ consiste\ en\ nitrógeno, oxígeno\ y\ azufre$ , y (t)  $carbociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros$ ;

p es 0, 1 o 2; y

40 t es 0, 1 o 2; y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre en cualquier heterociclo en el compuesto están sin oxidar u oxidados ( $N \rightarrow O$  y  $S(O)_p$ , en el que p=1 o 2).

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, en los que  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-CF_3$ , (d)  $-CF_2H$ , (e)  $CFH_2$ , (f)  $-OCF_3$ , (g)  $-OCH_3$ , (h)  $-OCF_2H$ , (i)  $-OCFH_2$ , (j)  $-OR^{11}$ , (k)  $alquilo\ C_1-C_8$ , (l)  $haloalquilo$ , (m)  $heterociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros\ que\ contiene\ uno\ o\ más\ heteroátomos\ seleccionados\ entre\ el\ grupo\ que\ consiste\ en\ nitrógeno, oxígeno\ y\ azufre$ , y (n)  $carbociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros$ ;

50 como alternativa, uno o más pares de sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$  y  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$  y  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$  y  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$  y  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$  y  $R^{9t}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

55 al menos un sustituyente seleccionado entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  no es hidrógeno.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, en los que  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno; (b) halógeno; (c)  $-CF_3$ ; (d)  $-CF_2H$ ; (e)  $-CFH_2$ ; (f)  $-OCF_3$ ; (g)  $-OCH_3$ ; (h)  $-OCF_2H$ ; (i)  $-OCFH_2$ ; (j)  $-OH$ ; (k)  $-O(alquilo\ C_1-C_4)$ ;

(l)  $alquilo\ C_1-C_4$  seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo y t-butilo;

65 (m)  $heterociclo\ saturado, insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-7\ miembros$  seleccionado entre oxetanilo, azepanilo, piridilo, dihidropiridilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo, azetidino, pirrolidino, piperidino y piperideno; y

(n) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo;

5 como alternativa, uno o más pares de sustituyentes se seleccionan entre  $R^{9k}$  y  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$  y  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$  y  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$  y  $R^{9r}$ , y  $R^{9s}$  y  $R^{9t}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo u oxetaniolo; y

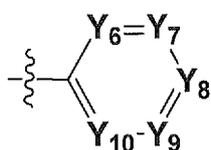
al menos un sustituyente seleccionado entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  no es hidrógeno;

10 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, en los que  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (d)  $-CF_3$ , (e)  $-CF_2H$ , (f)  $-CFH_2$ , (g)  $-OCF_3$ , (h)  $-OCH_3$ , (i)  $-OCF_2H$ , (j)  $-OCFH_2$ , (k)  $-OH$ , (l)  $-OCH_3$ , (l) metilo, (m) etilo, (n) isopropilo y (o) t-butilo; y

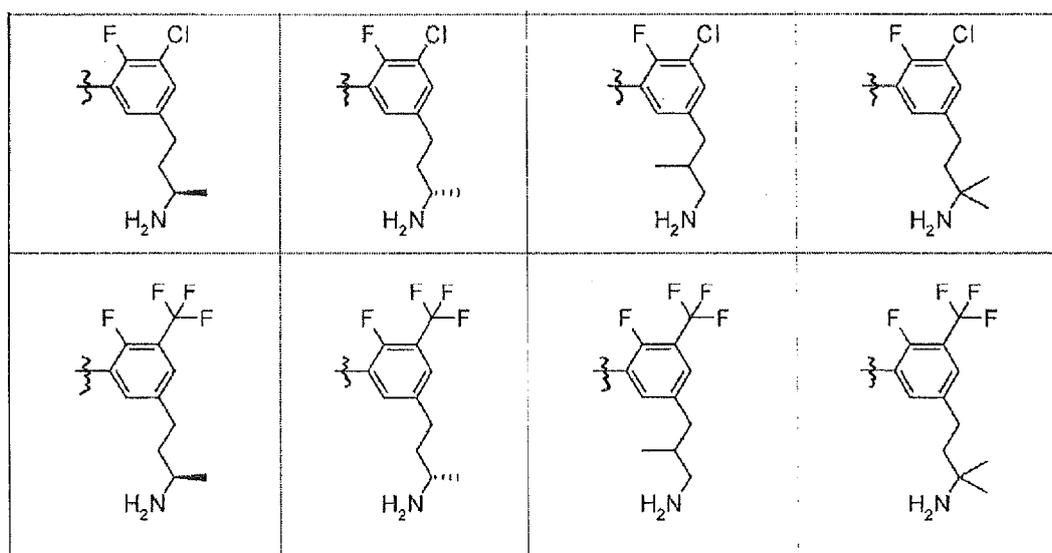
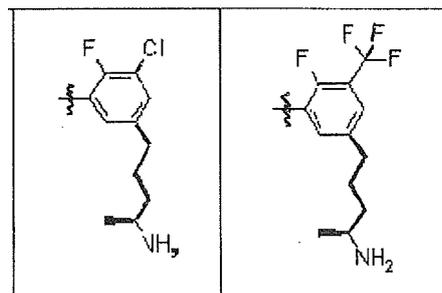
15 al menos un sustituyente seleccionado entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  no es hidrógeno.

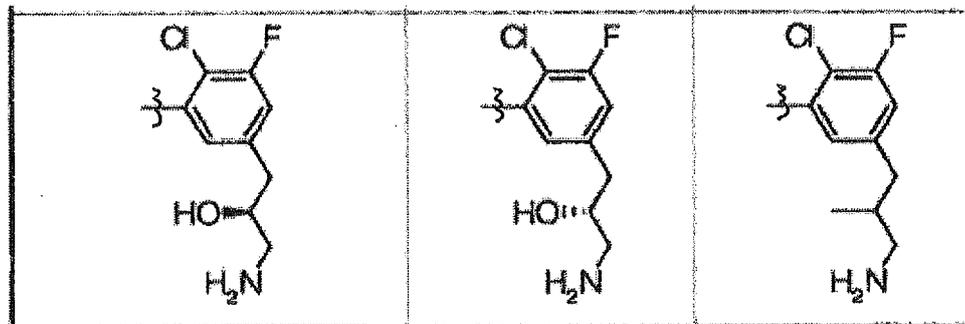
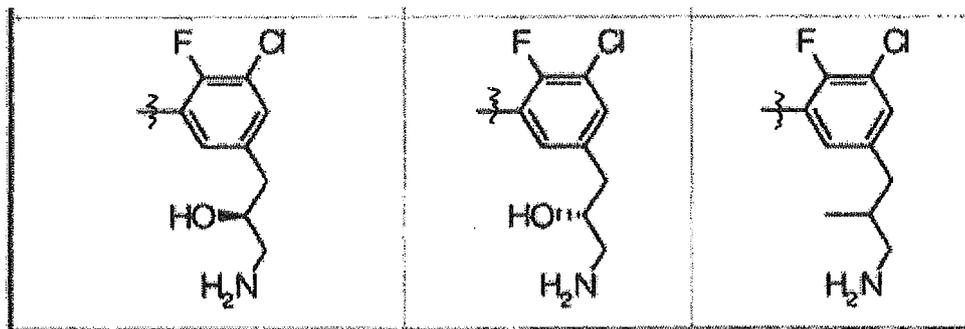
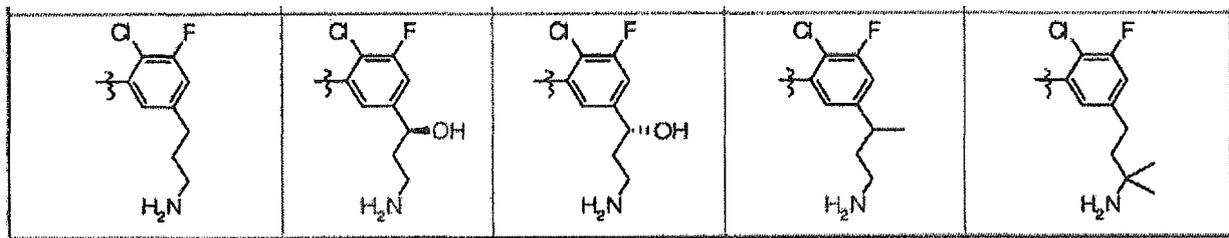
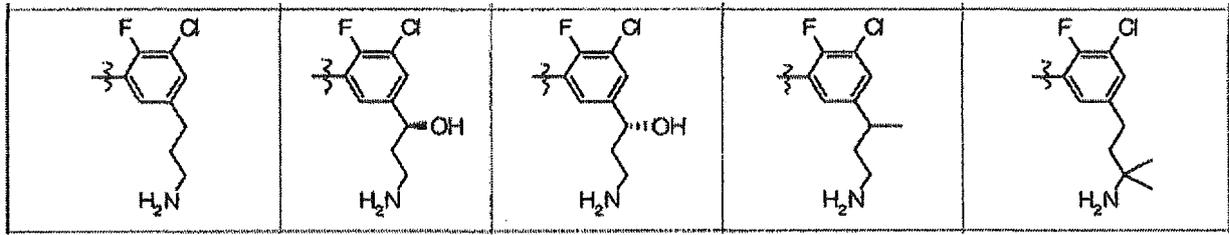
En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, en la que

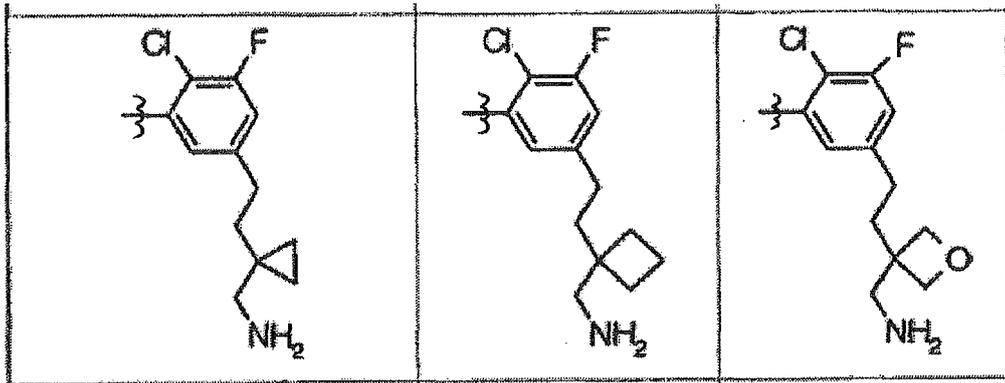
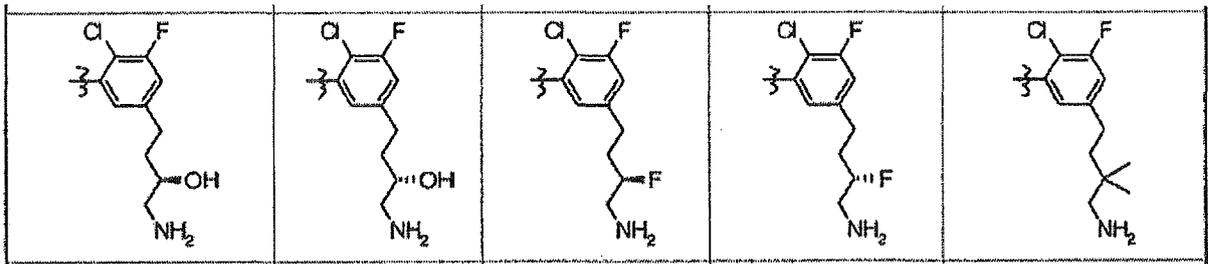
20



se selecciona entre:

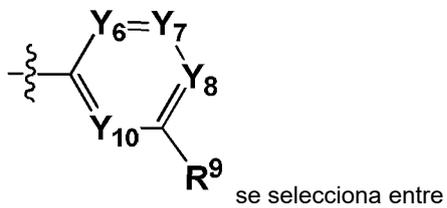


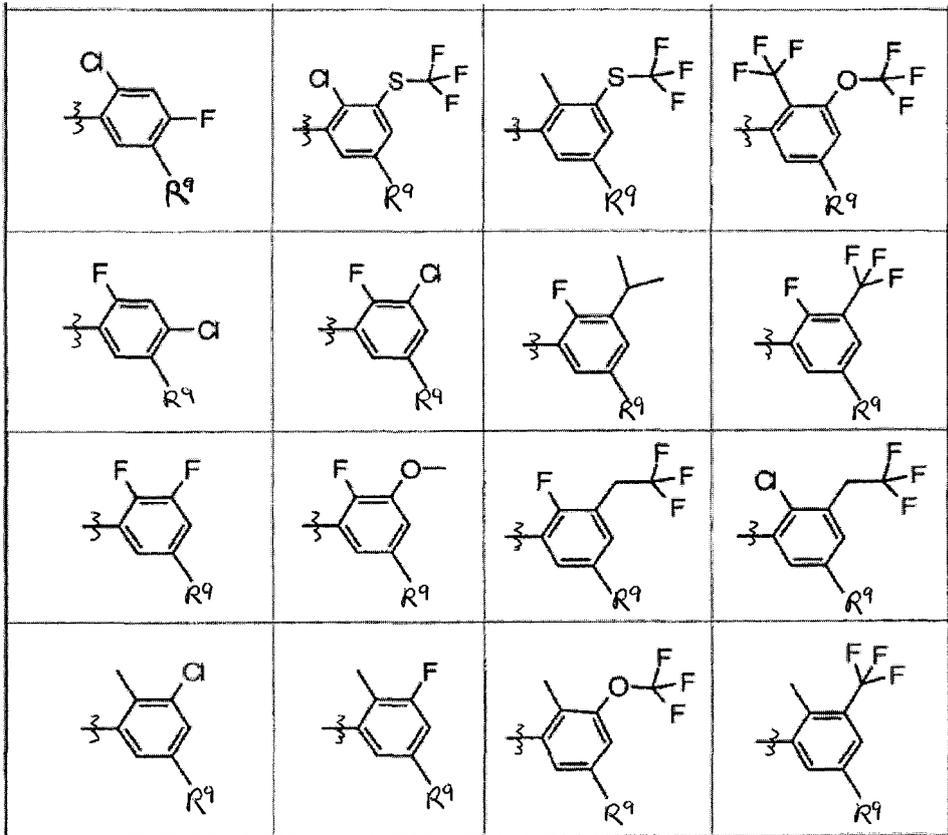


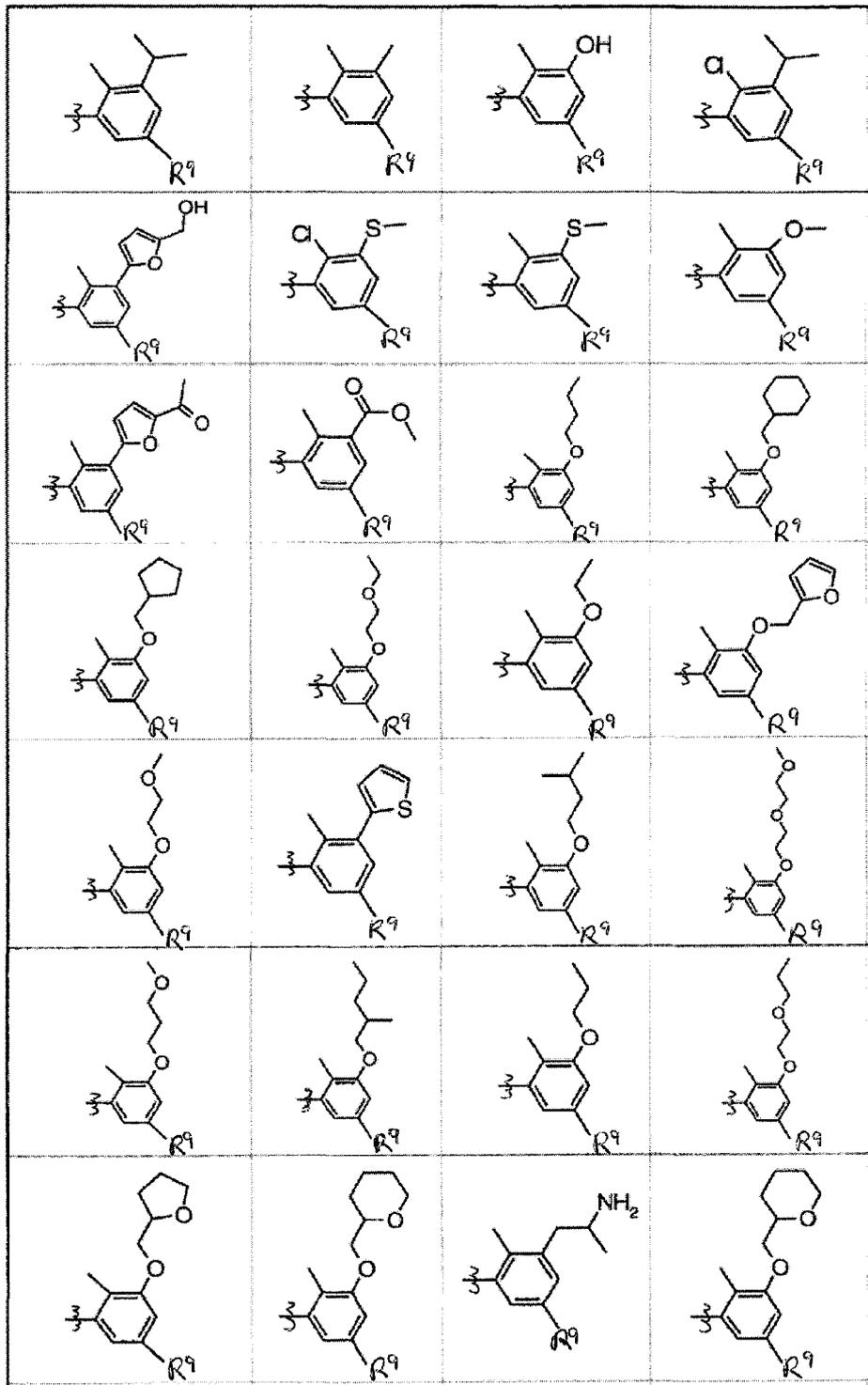


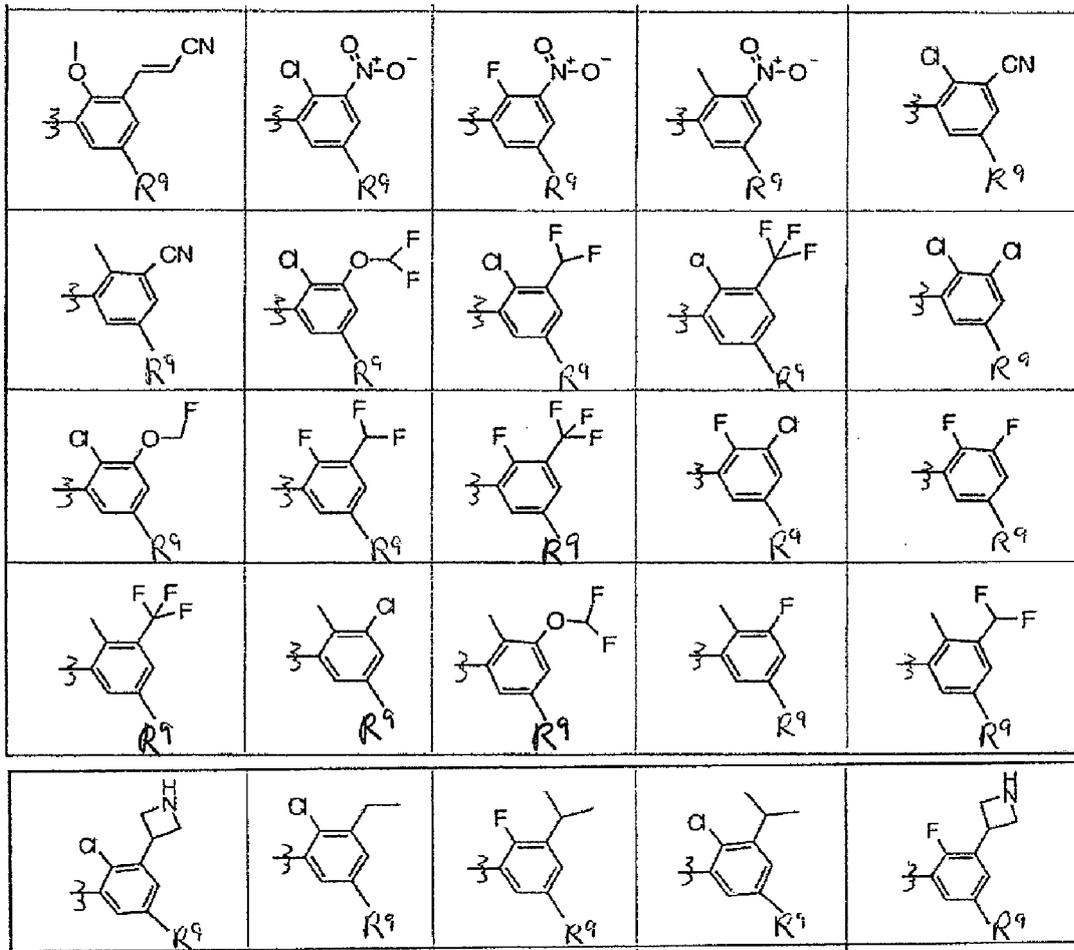
5 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco de dicho compuesto o tautómero.

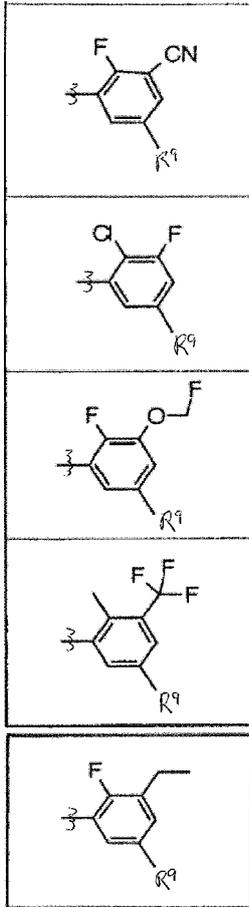
10 Como se define en el presente documento





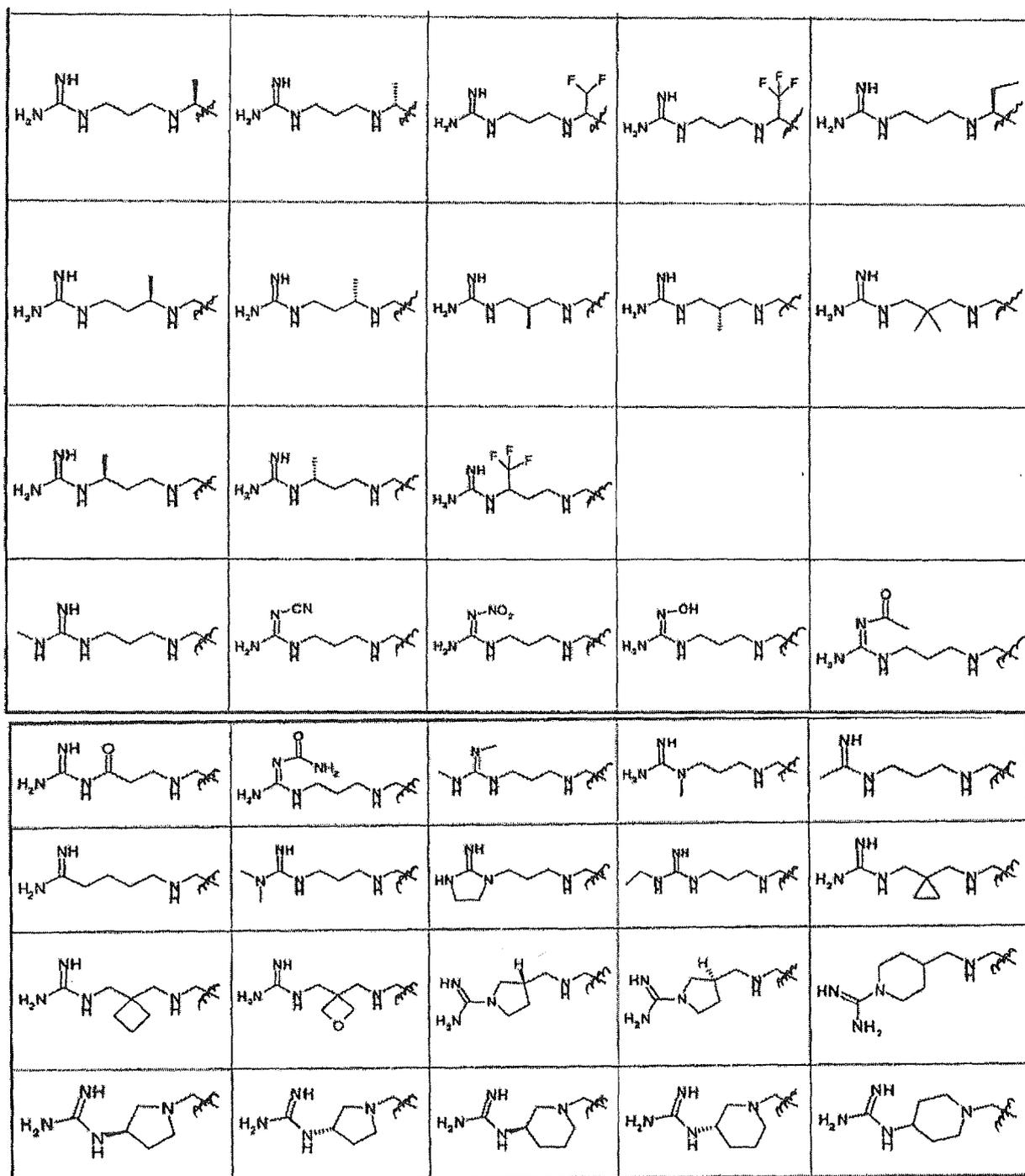






En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, en la que

R<sup>3</sup> se selecciona de entre:



5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos en la Tabla 1, Tabla 2a y Tabla 2aa.

10 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster o farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero de la invención y un medio para la entrega.

15 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una patología en un ser humano o animal.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en tratar, evitar o reducir una infección microbiana en un ser humano o animal.

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana en un ser humano o animal, en el que dicha infección está causada por uno o más de los siguientes microorganismos: *Acinetobacter spp.* (*Acinetobacter baumannii*), *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*,  
10 *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koser*, *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp.* (aislados susceptibles y resistentes a vancomicina), *Enterococcus spp.* (incluyendo aislados de ESBL y de KPC), *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo aislados positivos de beta-lactamas), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo aislados productores de ESBL y KPC), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Mycoplasma spp.*, *Peptostreptococcus spp.*,  
15 *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles y resistentes a meticilina), *Staphylococcus epidermidis* (aislados susceptibles y resistentes a meticilina), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus constellatus*,  
20 *Streptococcus pneumoniae* (aislados susceptibles y resistentes a penicilina), *Streptococcus pyogenes*, o *Streptococcus pyogenes*.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que dicha infección es causada por o implica uno o más microorganismos seleccionados de entre: *Acinetobacter spp.* (*Acinetobacter baumannii*), *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koser*, *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Mycoplasma spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*,  
30 *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, y *Streptococcus pyogenes*.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que dicha infección es causada por o implica uno o más microorganismos gram-positivos aerobios y facultativos seleccionados de entre: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, y *Staphylococcus epidermidis*.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que dicha infección es causada por o implica uno o más microorganismos gram-negativos aerobios y facultativos seleccionados de entre: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, y *Providencia stuartii*.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que, dicha infección es causada por o implica uno o más microorganismos anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, y *Fusobacterium spp.*

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método, en el que el microorganismo *Enterococcus spp.* se selecciona de entre aislado susceptible a vancomicina y aislado resistente a vancomicina.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método

en el que, el microorganismo *Escherichia coli* se selecciona de aislado de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC).

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que, el microorganismo *Haemophilus influenzae* es un aislado positivo de beta- lactamasa.

10 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que, el microorganismo *Klebsiella pneumoniae* se selecciona de entre aislado productor de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC).

15 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que, el microorganismo *Klebsiella oxytoca* se selecciona de entre aislado productor de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC).

20 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que, el microorganismo *Staphylococcus aureus* se selecciona de entre aislado susceptible a meticilina y aislado resistente a meticilina.

25 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que, en el que el microorganismo *Staphylococcus epidermidis* se selecciona de entre aislado susceptible a meticilina y aislado resistente a meticilina.

30 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método en el que, el microorganismo *Staphylococcus pneumoniae* se selecciona de entre aislado susceptible a penicilina y aislado resistente a penicilina.

35 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana en un ser humano o animal,

40 en el que la infección microbiana se selecciona de entre el grupo que consiste en: una infección de la piel, una infección Gram-positiva, una infección Gram-negativa, neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía post-viral, neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a respiración endotraqueal, una infección del tracto respiratorio como infección crónica del tracto respiratorio (CRTI), infección pélvica aguda, una infección complicada de la piel y de la estructura de la piel, una infección de la piel y los tejidos blandos (SSTI) incluyendo infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos (uSSTI) e infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, una infección intraabdominal complicada, una infección del tracto urinario, bacteriemia, septicemia, endocarditis, una infección por derivación auriculoventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, profilaxis quirúrgica, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección de la articulación, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, una infección por *Enterococci* resistente a la vancomicina, una infección por el organismo resistente a la linezolidina, una infección por *Bacillus anthracis*, una infección por *Francisella tularensis*, una infección por *Yersinia pestis* y la tuberculosis.

50 Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de pacientes con infecciones de moderadas a graves, que pueden ser causadas por aislados susceptibles de los microorganismos indicados:

55 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección intraabdominal complicada en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección intraabdominal complicada en un ser humano o animal,

65 En algunas realizaciones, la infección intraabdominal complicada se selecciona de entre infecciones polimicrobianas tales como abscesos debidos a *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides*

*thetaitoamicon, Bacteroides uniformis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Enterococcus faecalis, Proteus mirabilis, o Clostridium perfringens.*

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección complicada de la piel y de la estructura de la piel (cSSSI, también conocida como infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura de la piel o ABSSI) en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección complicada de la piel o de la estructura de la piel,

15 En algunas realizaciones, la infección complicada de la piel y de la estructura de la piel se selecciona de infecciones del pie diabético sin osteomielitis por *Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles y resistentes a meticilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus species*, *Porphyromonas asaccharolytica*, o *Prevotella bivia*.

20 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una neumonía adquirida en la comunidad (CAP) en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad,

25 En algunas realizaciones, la neumonía adquirida en la comunidad se debe a *Streptococcus pneumoniae* (aislados susceptibles y resistentes a penicilina) incluyendo casos con bacteriemia concurrente, *Haemophilus influenzae* (incluyendo aislados positivos de beta-lactamas), *Moraxella catarrhalis* o bacterias atípicas como *Mycoplasma spp.*

30 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección complicada del tracto urinario (cUTI) en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección complicada del tracto urinario,

35 En algunas realizaciones, la infección complicada del tracto urinario se selecciona de pielonefritis por *Escherichia coli*, bacteriemia concurrente o *Klebsiella pneumoniae*.

40 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección pélvica aguda en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección pélvica aguda,

45 En algunas realizaciones, la infección pélvica aguda se selecciona de entre endometritis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas postquirúrgicas y la infección se debe a un microorganismo seleccionado entre *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Peptostreptococcus spp.*, y *Prevotella bivia*.

50 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una neumonía adquirida en el hospital (HAP)/neumonía asociada a respiración endotraqueal (VAP) en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a respiración endotraqueal.

65

En algunas realizaciones, la neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a respiración endotraqueal se debe a un microorganismo seleccionado de entre *Streptococcus pneumoniae* (aislados susceptibles y resistentes a penicilina), *Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles y resistentes a meticilina), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo aislados positivos de beta-lactamas), y *Legionella pneumophila*.

Los compuestos o tautómeros o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención también pueden ser útiles para la prevención, profilaxis o reducción de infecciones del sitio quirúrgico. En algunas realizaciones, los compuestos o tautómeros o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención son útiles después de la cirugía colorrectal electiva.

Deben obtenerse muestras adecuadas para el examen bacteriológico con el fin de aislar e identificar los organismos causantes y determinar su susceptibilidad a los compuestos de la presente invención. La terapia con los compuestos o tautómeros o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención se puede iniciar empíricamente antes de conocer los resultados de estas pruebas; una vez que los resultados estén disponibles, la terapia antimicrobiana se debe ajustar en consecuencia.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a fármacos y mantener la efectividad de los compuestos o tautómeros o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención y otros fármacos antibacterianos, los compuestos o tautómeros o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros se deben usar solo para tratar o evitar infecciones que son probadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información de cultivo y susceptibilidad, deben considerarse al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana debido a un microorganismo gram-positivo aerobio o facultativo en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana debido a un microorganismo gram-positivo aerobio o facultativo.

En algunas realizaciones, el microorganismo gram-positivo aerobio o facultativo se selecciona de entre:

*Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles y resistentes a meticilina), *Streptococcus pneumoniae* (aislados susceptibles y resistentes a penicilina), *Enterococcus spp.* (aislados susceptibles y resistentes a vancomicina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, y *Staphylococcus epidermidis* (aislados susceptibles y resistentes a la meticilina).

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana debido a un microorganismo gram-negativo aerobio y facultativo en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana debido a un microorganismo gram-positivo aerobio o facultativo.

En algunas realizaciones, el microorganismo gram-negativo aerobio o facultativo se selecciona de entre: *Escherichia coli* [incluyendo aislados productores de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) y de *Klebsiella pneumoniae* (KPC)], *Haemophilus influenzae* (incluyendo aislados positivos de beta-lactamas), *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo aislados productores de ESBL y KPC), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca* (incluyendo aislados productores de ESBL y KPC), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, y *Providencia stuartii*.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana debido a un microorganismo anaerobio en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o

tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana debido a un microorganismo anaerobio.

5 En algunas realizaciones, el microorganismo anaerobio se selecciona de entre: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus species*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, y *Fusobacterium spp.*

10 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar o reducir el riesgo de una infección microbiana en un ser humano o animal que comprende administrar al ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o para el uso de un compuesto de la invención,  
15 o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la fabricación de un medicamento para tratar, evitar o reducir el riesgo de una infección microbiana.

En algunas realizaciones, el microorganismo es *Legionella pneumophila*.

20 En algunas realizaciones, el microorganismo *Enterococcus spp.* se selecciona de entre aislado susceptible a vancomicina y aislado resistente a vancomicina. En algunas realizaciones, el microorganismo *Escherichia coli* se selecciona de entre aislado productor de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC). En algunas realizaciones, el microorganismo *Haemophilus influenzae* es un aislado positivo de beta- lactamasa. En algunas realizaciones, el microorganismo *Klebsiella pneumoniae* se  
25 selecciona de entre aislado productor de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC). En algunas realizaciones, el microorganismo *Klebsiella oxytoca* se selecciona de entre aislado productor de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC). En algunas realizaciones, el microorganismo *Staphylococcus aureus* se selecciona de entre aislado susceptible a meticilina y aislado resistente a meticilina. En algunas realizaciones, el  
30 microorganismo *Staphylococcus epidermidis* se selecciona de entre aislado susceptible a meticilina y aislado resistente a meticilina. En algunas realizaciones, el microorganismo *Staphylococcus pneumoniae* se selecciona de entre aislado susceptible a penicilina y aislado resistente a penicilina.

35 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un uso, o compuesto de la invención, en el que la cantidad de compuesto o un tautómero del mismo, o una sal, éster, o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero comprende de 0,1 mg a 1500 mg.

40 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un uso o compuesto de la invención en el que la cantidad de compuesto o un tautómero del mismo, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero comprende aproximadamente 25 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 75 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 125 mg, o aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 175 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 225 mg, o aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 275 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 325, o aproximadamente 350 mg, o aproximadamente 375 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 425 mg, o aproximadamente 450 mg, o aproximadamente  
45 475 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 525 mg, o aproximadamente 550 mg, o aproximadamente 575 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 625 mg, o aproximadamente 650 mg, o aproximadamente 675 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 725 mg, o aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 775 mg, o aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 825 mg, o aproximadamente 850 mg, o aproximadamente 875 mg, o aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 925 mg, o aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 975 mg, o aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1025 mg, o aproximadamente 1050 mg, o aproximadamente 1075 mg, o aproximadamente 1100 mg, o aproximadamente 1125 mg, o aproximadamente 1150 mg, o aproximadamente 1175 mg, o aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 1225 mg, o aproximadamente 1250 mg, o aproximadamente 1275 mg, o aproximadamente 1300 mg, o aproximadamente 1325 mg, o aproximadamente 1350 mg, o aproximadamente 1375 mg, o aproximadamente 1400 mg, o aproximadamente 1425  
50 mg, o aproximadamente 1450 mg, o aproximadamente 1475 mg, o aproximadamente 1500 mg.

55 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un uso o compuesto de la invención en el que el compuesto, o un tautómero del mismo; o una sal, éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, se administra por vía óptica, oftálmica, nasal, oral, parenteral, tópica o intravenosa.

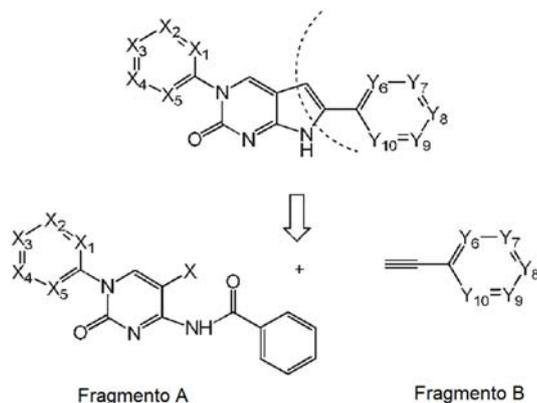
60 También se describe en el presente documento, un método para sintetizar un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

65 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que contiene un compuesto de la invención o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero. En algunas realizaciones, el dispositivo es un stent.

3. Síntesis de los Compuestos de la Invención

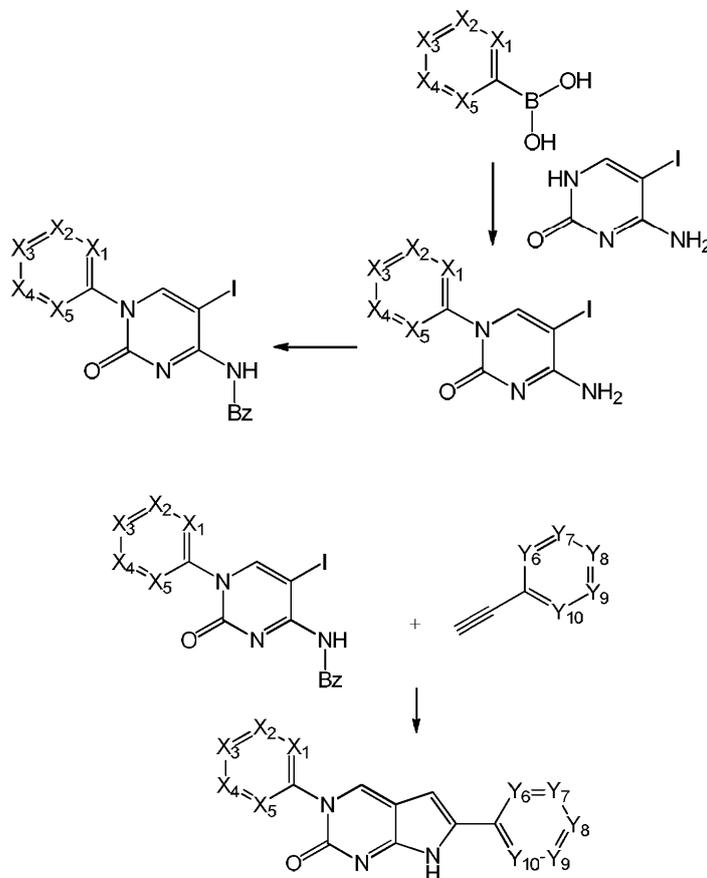
Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con métodos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos y ejemplos descritos en el presente documento. En un aspecto, un compuesto de la invención puede sintetizarse acoplando dos fragmentos A y B:

5



10 En un aspecto, un compuesto de la invención puede sintetizarse como se indica en el Esquema 1.

Esquema 1

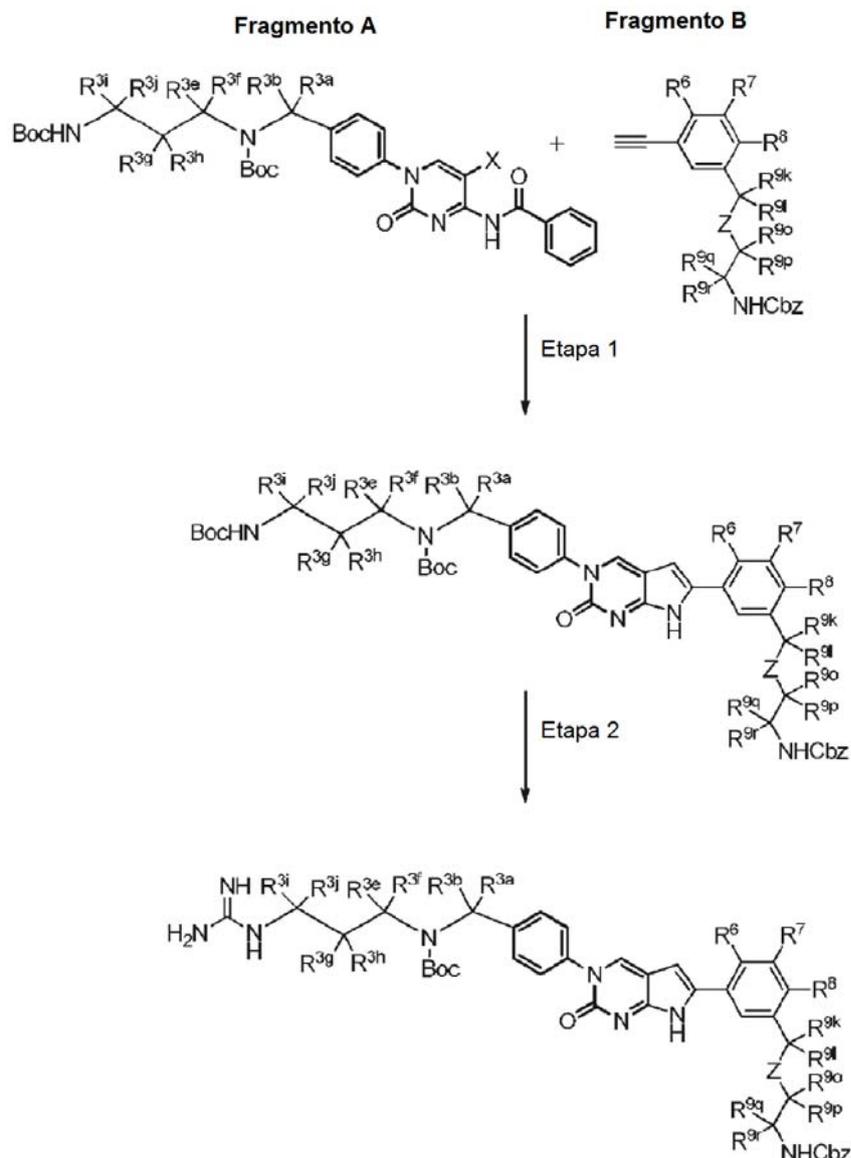


15

En un aspecto, un compuesto de la invención puede sintetizarse como se indica en el Esquema 2. El esquema representa la preparación de un compuesto de fórmula I que tiene determinados valores donde  $X_3$  es  $CR^3$  e  $Y^9$  es  $CR^9$ . Se entiende que un experto en la materia sería capaz de aplicar fácilmente este esquema para la síntesis de compuestos que tienen otros grupos  $R^3$  y  $R^9$  como se describe en el presente documento.

20

Esquema 2



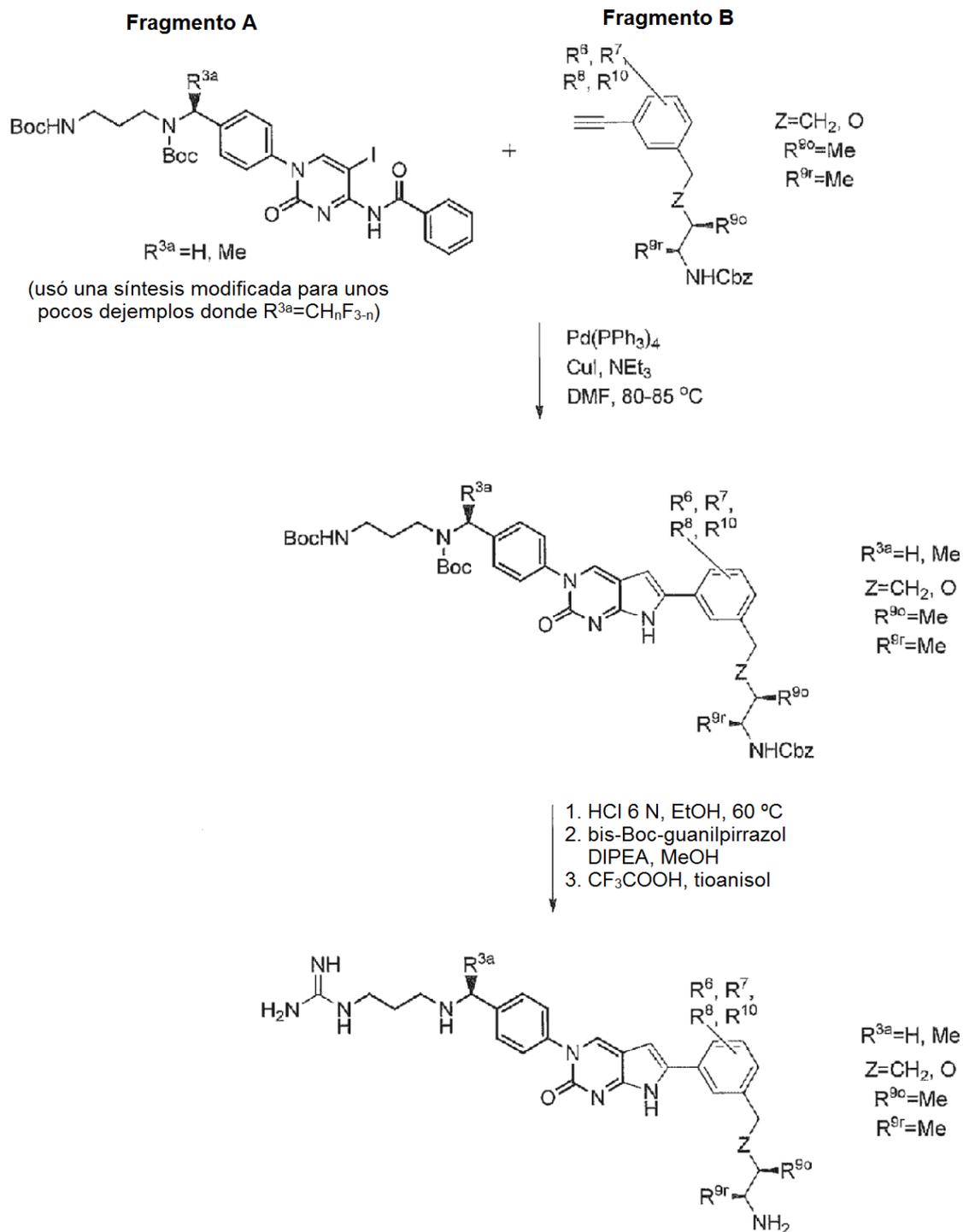
5 En un aspecto, la transformación de la etapa 1 de la síntesis descrita anteriormente se basa en una reacción de acoplamiento de los Fragmentos A y B para formar el anillo de pirrolocitosina central. Véase, por ejemplo, Wojciechowski, F., Hudson, R. H. E. "Peptide Nucleic Acid Containing a Meta-Substituted Phenylpyrrolocytosine Exhibits a Fluorescence Response and Increased Binding Affinity toward RNA". *Org. Lett.* 2009, 11(21), 4878-4881 y

10 Wojciechowski, F., Hudson, R. H. E. "Fluorescence and Hybridization Properties of Peptide Nucleic Acid Containing a Substituted Phenylpyrrolocytosine Designed to Engage Guanine with an Additional H-Bond" *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(38), 12574-12575. En un aspecto, X en el Fragmento A es I o Br y  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3e}$ ,  $R^{3f}$ ,  $R^{3g}$ ,  $R^{3h}$ ,  $R^{3i}$ ,  $R^{3j}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ , y Z son como se describen en el presente documento ( $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  con referencia a  $Y^6$ ,  $Y^7$  e  $Y^8$ , respectivamente).

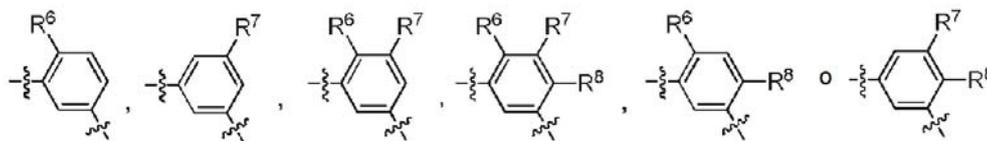
15 Los Fragmentos A y B pueden acoplarse usando una diversidad de métodos conocidos en la técnica. La Etapa 2 de la síntesis implica la instalación de un grupo funcional de guanidina usando métodos conocidos en la técnica. En un aspecto, la amina terminal protegida en el lado izquierdo de la molécula puede desprotegerse para proporcionar la amina primaria. Después, puede instalarse guanidina mediante adición selectiva a la amina primaria en base a factores estéticos y la reactividad reducida del nitrógeno bencílico. Después, la desprotección global produce el compuesto final en forma de una sal de poliamina.

20 En un aspecto, un compuesto de la invención puede sintetizarse como se muestra en el Esquema 3. El esquema representa la preparación de un compuesto que tiene determinados valores definidos, sin embargo, un experto en la materia comprendería que la metodología indicada más adelante podría aplicarse fácilmente para la preparación de otros compuestos de la invención descrita en el presente documento.

Esquema 3



5 Aunque el Esquema 3 mostrado anteriormente se representa con determinados valores para  $R^{3a}$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9r}$  y  $Z$ , se entiende que un experto en la materia sería capaz de aplicar fácilmente este esquema para la síntesis de compuestos que tienen otros grupos  $R^{3a}$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9r}$  y  $Z$ . Además, se entiende que el Esquema 3 anterior es aplicable para la diversidad de grupos arilo descritos en el presente documento, por ejemplo, en el esquema 3,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^{10}$  son como se definen en el presente documento en relación a  $Y^6$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  e  $Y^{10}$ , respectivamente.

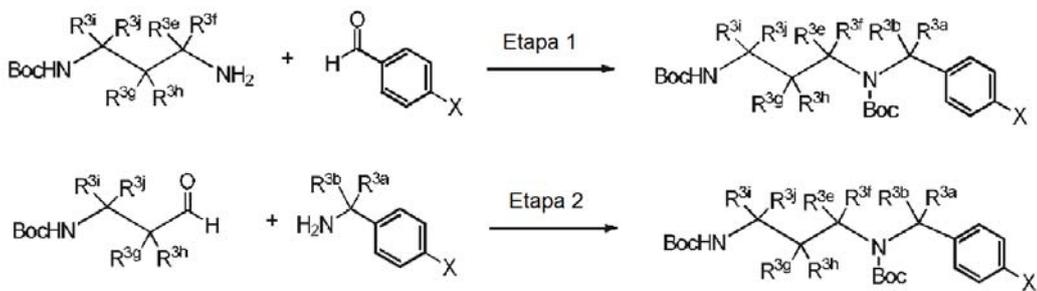


Preparación del Fragmento A

5 Los intermedios del Fragmento A pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los esquemas posteriores indican estrategias que pueden aplicarse para la síntesis de los intermedios del Fragmento A y usarse para preparar compuestos de la invención. En los ejemplos proporcionados en el presente documento también se encuentran procedimientos para la preparación de intermedios del Fragmento A. En un aspecto, el Fragmento A puede sintetizarse usando un proceso de 4 etapas como se indica más adelante.

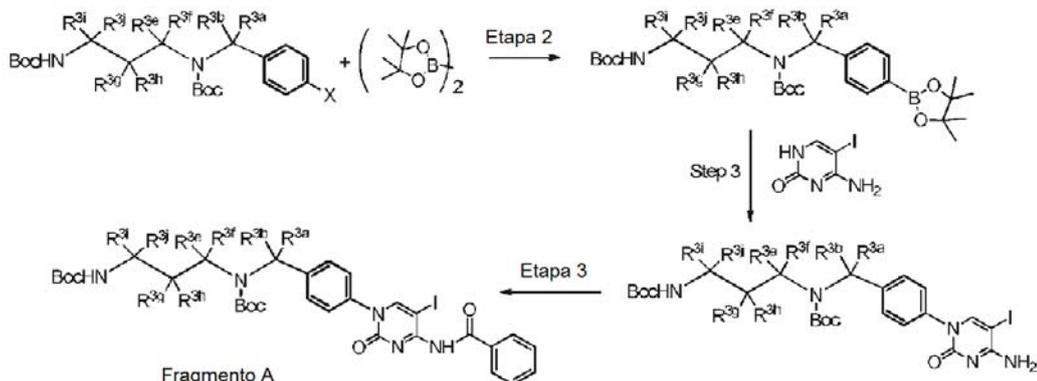
10 La Etapa 1 usa una estrategia de aminación reductora para formar un intermedio de bencilamina. Los grupos amina y aldehído pueden estar en uno cualquiera de los compuestos implicados en la reacción de aminación reductora. La aminación reductora es un procedimiento bien conocido en las técnicas químicas y por tanto, el experto sería capaz de optimizar la Etapa 1 para la preparación de un compuesto de la invención.

15 Esquema 4

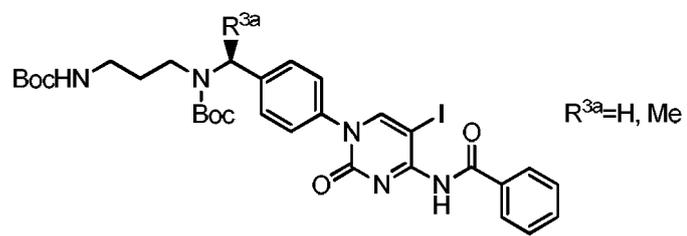


20 Siguiendo la formación del intermedio de bencilamina, la Etapa 2 es una reacción de acoplamiento para formar un compuesto de pinacol borano, que después se acopla en la Etapa 3 con un resto de yodocitosina. La Etapa 4 implica la acilación del grupo amina de la pirimidinona para formar un intermedio del Fragmento A.

Esquema 5

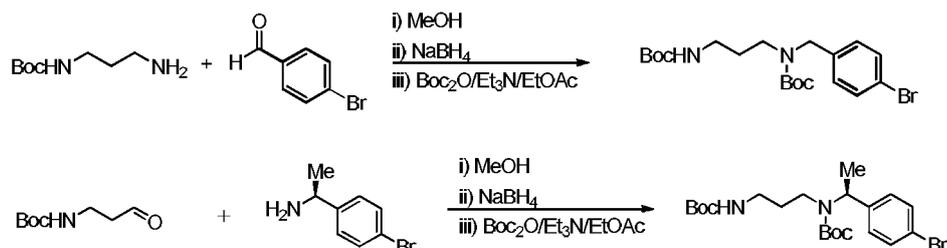


25 El Esquema 6 y el Esquema 7 posterior muestran las 4 etapas para la síntesis del intermedio del Fragmento A:



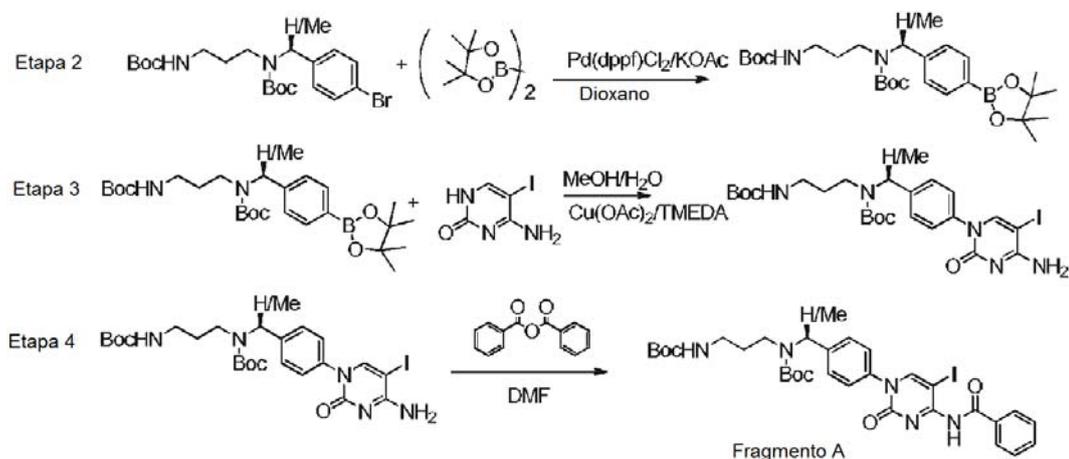
Aunque los esquemas representan la preparación de compuestos que tienen determinados valores definidos, un experto en la materia comprendería que la metodología indicada más adelante podría aplicarse fácilmente para la preparación de otros compuestos de la invención descrita en el presente documento. El esquema posterior muestra dos procedimientos alternativos para la Etapa 1 en la síntesis del intermedio del Fragmento A anterior. En el primer procedimiento, el intermedio de bencilamina resultante no tiene ningún sustituyente en la posición bencílica (es decir,  $R^{3a} = H$ ). En el segundo procedimiento, el intermedio de bencilamina resultante tiene al menos un sustituyente ( $R^{3a}$  no es H) en la posición bencílica. Se entiende que el segundo procedimiento puede usarse para preparar una diversidad de intermedios de bencilamina diferentes, por ejemplo, intermedios con  $R^{3a}$  seleccionado entre etilo, propilo, alqueno, ciclopropilo,  $CO_2H$ ,  $CO_2Me$ , alquilo sustituido con  $CO_2Me$ ,  $CO_2H$ , etc.

Esquema 6



Más adelante se muestran las Etapas 2-4 para la preparación del Fragmento A. Las etapas son las mismas para compuestos que tienen  $R^{3a}$  como H o CH<sub>3</sub>. Aunque las etapas se representan con compuestos que tienen  $R^{3a}$  definido como H o CH<sub>3</sub>, un experto en la materia podría aplicar fácilmente los procedimientos descritos en el presente documento y en los ejemplos para la preparación de un Fragmento A diferente, por ejemplo, un Fragmento A con  $R^{3a}$  seleccionado entre etilo, propilo, alqueno, ciclopropilo,  $CO_2H$ ,  $CO_2Me$ , alquilo sustituido con  $CO_2Me$ ,  $CO_2H$ , etc.

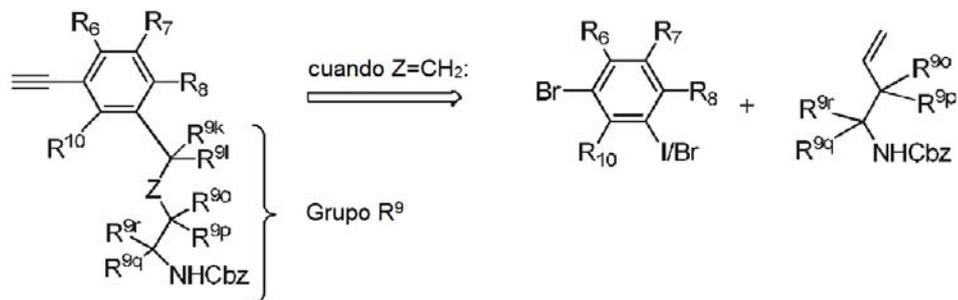
Esquema 7



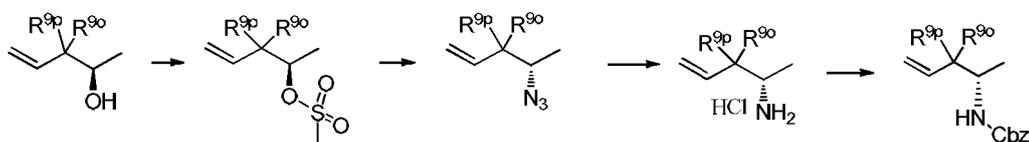
### Preparación del Fragmento B

Los intermedios del Fragmento B pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los esquemas posteriores indican estrategias que pueden aplicarse para la síntesis de los intermedios del Fragmento B y usarse para preparar los compuestos de la invención. Los procedimientos para la preparación de los intermedios del Fragmento B también se encuentran en los ejemplos proporcionados en el presente documento. El Esquema 8 posterior es un análisis retrosintético que muestra la estrategia para unir un grupo  $R^9$  al resto arilo. La estrategia implica el acoplamiento de un haluro de arilo con un resto de aminoalqueno. Esta estrategia es aplicable para la síntesis de los intermedios del Fragmento B donde el grupo  $R^9$  es completamente una cadena de carbono (es decir, Z es CH<sub>2</sub>). Aunque el Esquema 8 ilustra una transformación para formar un intermedio del Fragmento B con un determinado grupo  $R^9$ , se entiende que la estrategia puede aplicarse para preparar diferentes intermedios del Fragmento B con un grupo  $R^9$  diferente como se describe en el presente documento, donde Z es CH<sub>2</sub>.

Esquema 8

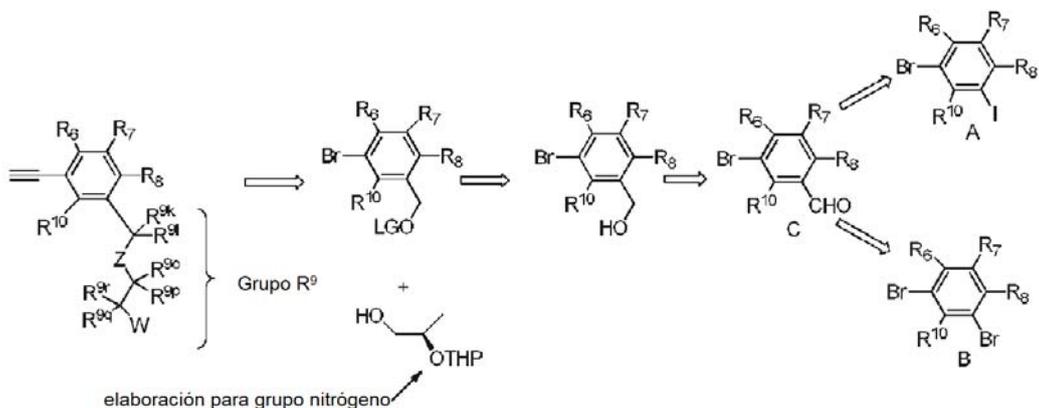


- 5 Un ejemplo de la preparación del compuesto de aminoalqueno se muestra más adelante. En los ejemplos en el presente documento se encuentran detalles adicionales con respecto a la preparación de este compuesto de aminoalqueno.



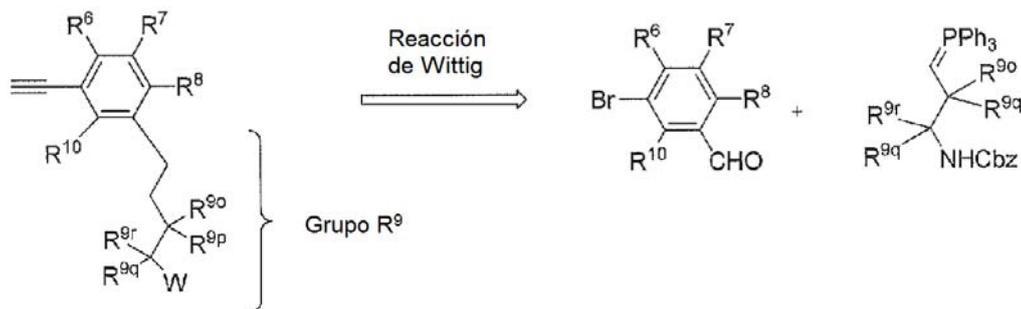
- 10 Como alternativa, el Esquema 9 posterior representa una estrategia retrosintética para la síntesis de intermedios del Fragmento B que tienen un átomo de oxígeno en la cadena de R<sup>9</sup>. En un aspecto, la síntesis del intermedio del Fragmento B comienza con un compuesto de dibromuro o dihaluro (Br y I) de arilo (marcado como A y B más adelante). La síntesis implica la conversión de un bromuro o yoduro de arilo en un grupo aldehído, la reducción del aldehído en un alcohol primario, que a continuación se convierte en un grupo saliente (LG). Después, la cadena de R<sup>9</sup> se elabora mediante el desplazamiento del grupo OLG con un alcohol primario. El alcohol primario tiene una funcionalidad que puede desenmascarse y elaborarse para dar un grupo de nitrógeno usando procedimientos químicos conocidos en la técnica.
- 15

Esquema 9



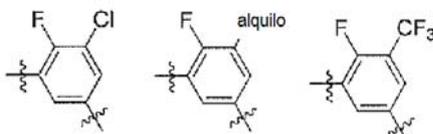
- 20 Como alternativa, la cadena de R<sup>9</sup> puede instalarse para producir un intermedio del Fragmento B partiendo de un compuesto de aril aldehído (marcado como C en el Esquema 9). La síntesis puede implicar una reacción de olefinación de Wittig para instalar la cadena de R<sup>9</sup> como se muestra en el Esquema 10, que representa la retrosíntesis del fragmento B.
- 25

Esquema 10

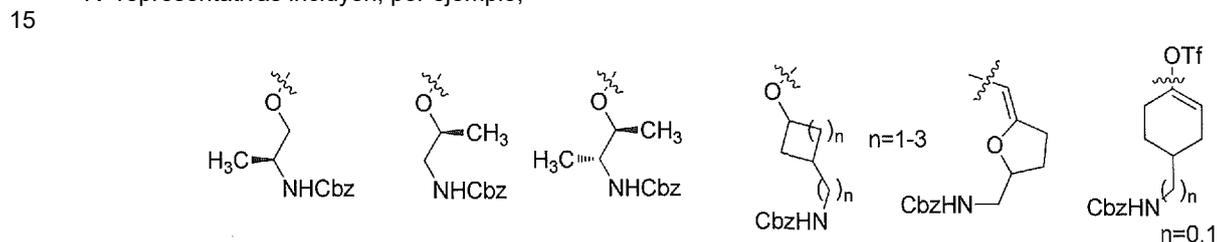


En el esquema 10, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen en el presente documento en relación a Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> e Y<sup>10</sup>.

- 5 Se entiende que los procedimientos sintéticos descritos anteriormente y en los ejemplos pueden usarse para preparar compuestos de la invención que tengan una diversidad de grupos arilo diferentes. Algunos grupos arilo representativos incluyen, por ejemplo,



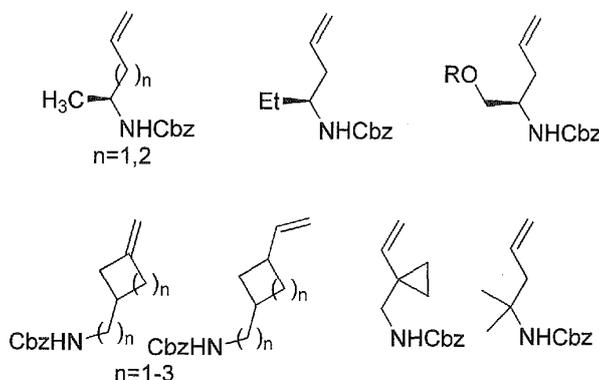
- 10 Se entiende que los procedimientos sintéticos descritos anteriormente y en los ejemplos pueden usarse para preparar compuestos de la invención que tengan una diversidad de cadenas de R<sup>9</sup> diferentes. Algunas cadenas de R<sup>9</sup> representativas incluyen, por ejemplo,



En la última cadena de R<sup>9</sup>, no hay ningún grupo CH<sub>2</sub> entre el grupo arilo y el grupo cíclico.

- 20 Los precursores para la preparación de la cadena de R<sup>9</sup> incluyen, por ejemplo,

En los Esquemas anteriores, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> tienen los significados definidos en el presente documento en relación a Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> e Y<sup>10</sup>, respectivamente.

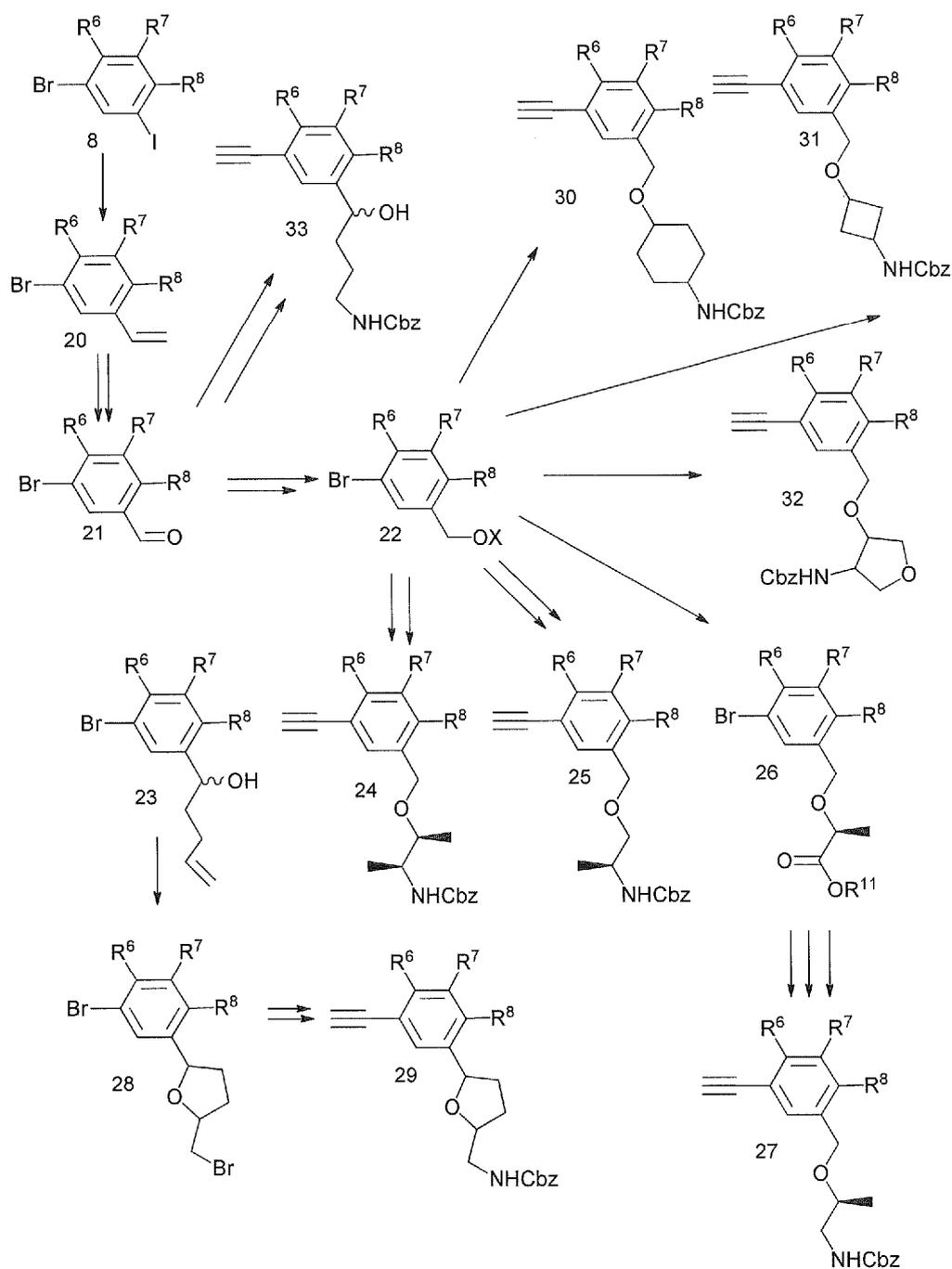


- 25 Los tres esquemas (Esquemas 11-13) posteriores ilustran varias estrategias generales para preparar intermedios del Fragmento B. El Esquema 11 ilustra cómo el compuesto de dihaluro arilo (compuesto 8 marcado) es un intermedio clave que puede acoplarse con una diversidad de cadenas de R<sup>9</sup> diferentes para sintetizar un intermedio del

Fragmento B y usarse para preparar muchos de los compuestos de la invención. En los ejemplos en el presente documento se encuentran procedimientos sintéticos para la preparación de intermedios de dihaluro arilo usados para preparar compuestos de la invención.

5 Esquema 11

En el siguiente esquema, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> tienen los significados definidos en el presente documento en relación a Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup> e Y<sup>8</sup>.



10

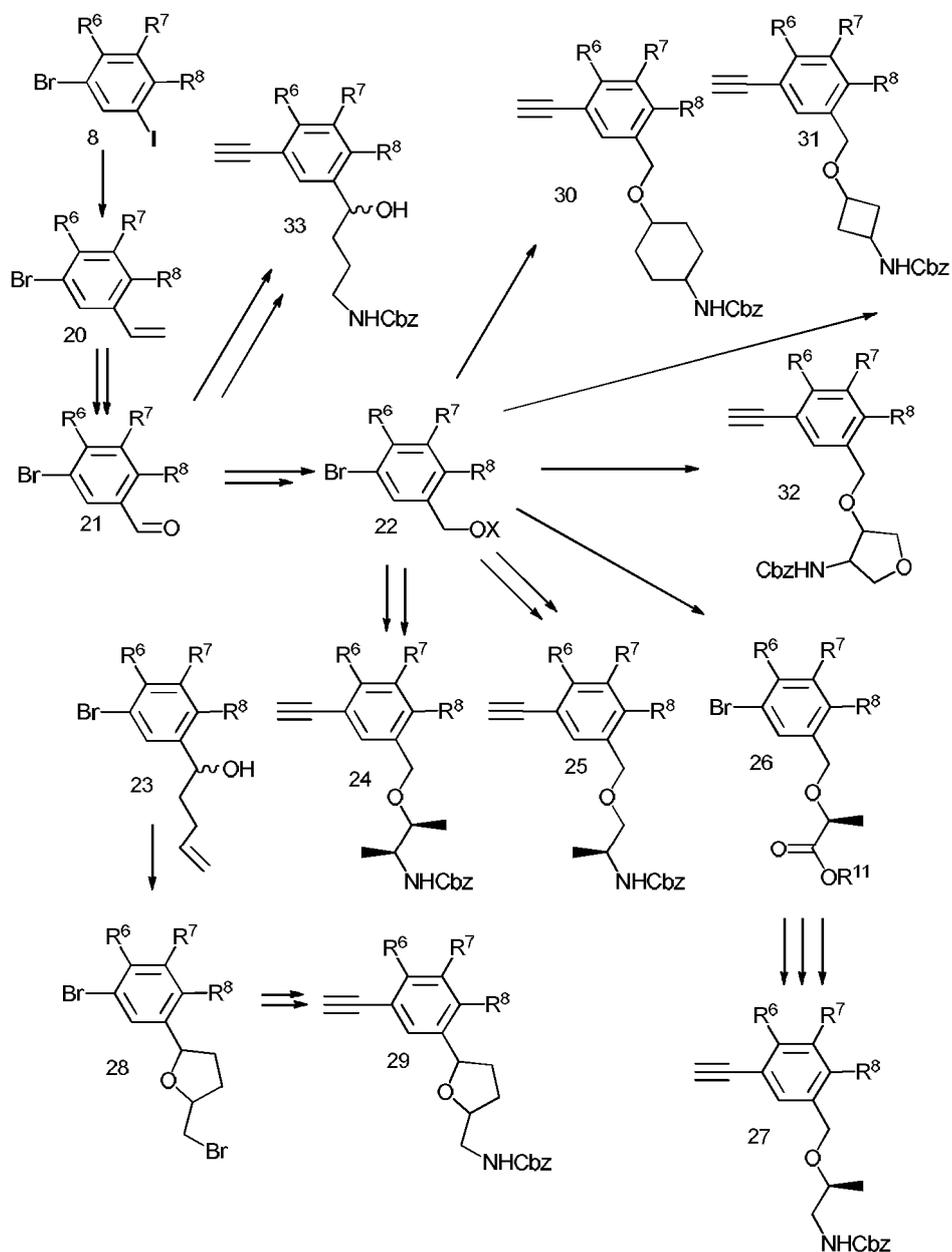
El Esquema 12 muestra una transformación clave del compuesto intermedio de dihaluro arilo 8 para dar el compuesto 21, que pueden elaborarse para dar muchos intermedios del Fragmento B diferentes.

15

Esquema 12

En el siguiente Esquema,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los significados definidos en el presente documento en relación a  $Y^6$ ,  $Y^7$  e  $Y^8$ .

5



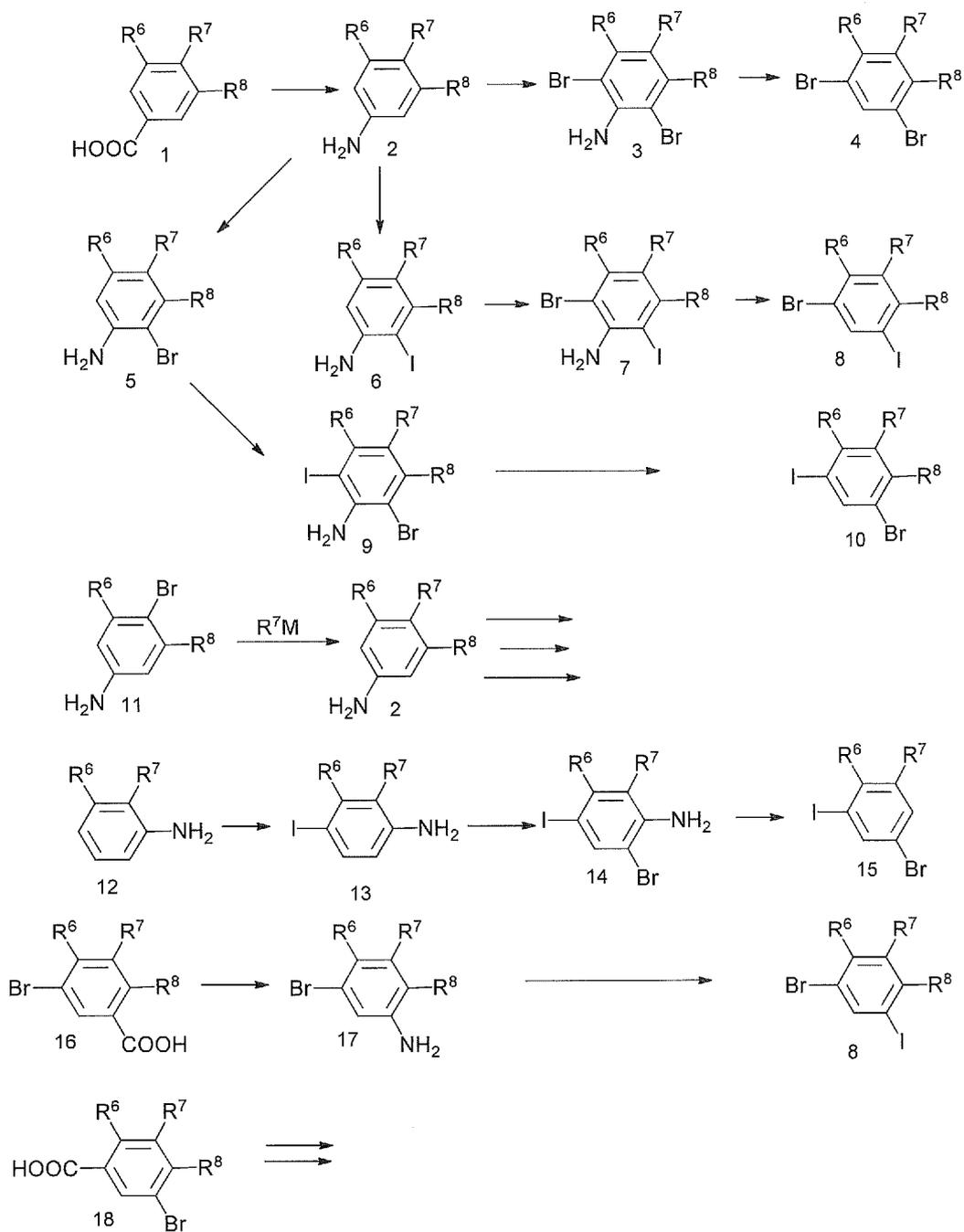
El Esquema 13 enfatiza la utilidad del resto de anilina para la instalación regioselectiva de yoduro o bromuro de una manera por etapas (por ejemplo, 2→6→7) o en un solo paso (2→3). La variedad de compuestos de anilina, tanto disponibles en el mercado como preparados a partir de otros materiales de partida (por ejemplo 1 →2), permite acceder a una diversidad de patrones de sustitución.

10

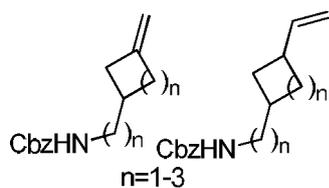
Esquema 13

En el siguiente Esquema,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen los significados definidos en el presente documento en relación a  $Y^6$ ,  $Y^7$  e  $Y^8$ .

15



5 El Esquema 14 posterior muestra la preparación de un intermedio del Fragmento B que tiene un anillo en la cadena de R<sup>9</sup>. En un aspecto, el proceso de unir el grupo R<sup>9</sup> al resto de arilo incluye acoplar un compuesto intermedio de dihaluro arilo 8 con un resto de aminoalqueno que tiene una estructura de anillo, por ejemplo,

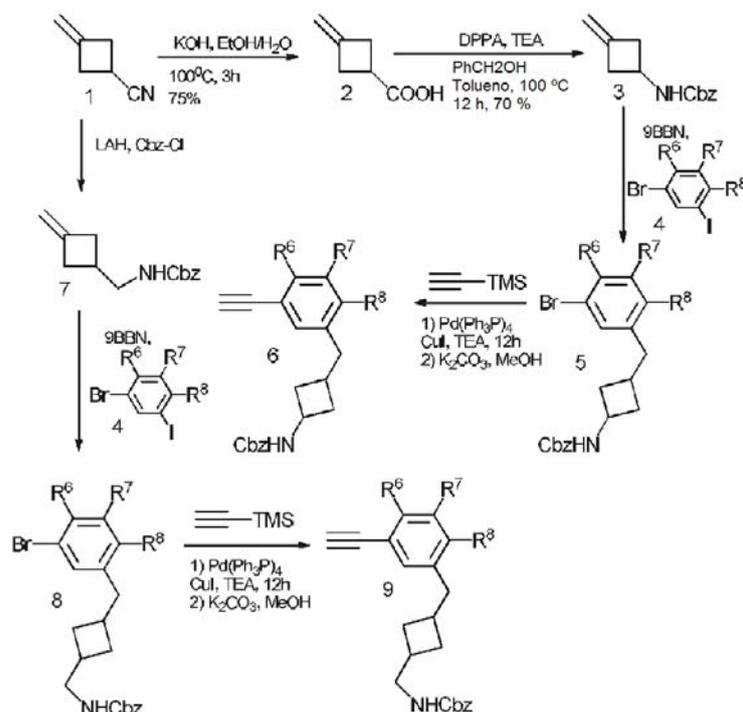


10 El Esquema 14 ilustra una estrategia para preparar cadenas de R<sup>9</sup> que tienen anillos de cualquier tamaño incorporados en la cadena, por ejemplo, un anillo de 3, 4, 5, 6 miembros, etc. En un aspecto, el grupo amino puede instalarse mediante un reordenamiento de Curtius (2→3) o una reducción de nitrilo (1→7). En un aspecto, el resto de

aminoalqueno puede unirse al resto arilo mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, el aminoalqueno puede convertirse en primer lugar en un alquilborano por tratamiento con 9-BBN y después hacerse reaccionar con el compuesto 8, reemplazando en primer lugar el yoduro más reactivo. El alquino terminal puede instalarse mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica. Pueden emplearse reactivos, tales como trimetilsilil acetileno para generar el fragmento B.

5

Esquema 14



#### 10 4. Caracterización de los compuestos de la invención

Los compuestos diseñados, seleccionados y/o optimizados mediante los métodos descritos anteriormente, una vez producidos, pueden caracterizarse usando una diversidad de ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas se pueden caracterizar mediante ensayos convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, los ensayos descritos a continuación, para determinar si tienen una actividad predicha, actividad de unión y/o especificidad de unión.

15

Además, se puede usar un tamizado de alto rendimiento para acelerar el análisis usando dichos ensayos. Como resultado, puede ser posible seleccionar rápidamente las moléculas descritas en el presente documento para determinar su actividad, por ejemplo, como agentes anti-cáncer, anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-parasitarios o anti-virales. Además, puede ser posible determinar cómo los compuestos interactúan con un ribosoma o subunidad ribosómica y/o son eficaces como moduladores (por ejemplo, inhibidores) de la síntesis de proteínas usando técnicas conocidas en la técnica. Se describen metodologías generales para realizar un tamizado de alto rendimiento, por ejemplo, en el tamizado de alto rendimiento de Devlin (1998). Marcel Dekker; y la patente de los EE.UU. N.º 5.763.263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes que incluyen, pero no se limitan a las descritas a continuación.

20

25

(1) Estudios de unión superficial. Una diversidad de ensayos de unión puede ser útil para seleccionar nuevas moléculas para su actividad de unión. Un enfoque incluye la resonancia de plasmón superficial (RPS) que puede usarse para evaluar las propiedades de unión de las moléculas de interés con respecto a un ribosoma, una subunidad ribosómica o un fragmento de la misma.

30

Las metodologías RPS miden la interacción entre dos o más macromoléculas en tiempo real a través de la generación de un plasmón superficial mecánico cuántico. Un dispositivo, (BIAcore Biosensor RTM de Pharmacia Biosensor, Piscataway, NJ) proporciona un haz enfocado de luz policromática a la interfaz entre una película de oro (proporcionada como un "chip" biosensor desechable) y un compartimento de tampón que puede ser regulado por el usuario. Un "hidrogel" de 100 nm de espesor compuesto de dextrano carboxilado que proporciona una matriz para la inmovilización covalente de analitos de interés se une a la película de oro. Cuando la luz enfocada interactúa con la nube de electrones libres de la película de oro, se potencia la resonancia de plasmones. La luz reflejada resultante se reduce espectralmente en longitudes de onda que evolucionan de manera óptima de la resonancia. Al separar la luz

35

40

5 policromática reflejada en sus longitudes de onda componentes (mediante un prisma) y determinar las frecuencias que se agotan, BIAcore establece una interfaz óptica que informa con precisión el comportamiento de la resonancia de plasmón de superficie generada. Cuando está diseñado como se ha indicado anteriormente, la resonancia del plasmón (y por tanto el espectro de agotamiento) es sensible a la masa en el campo evanescente (que corresponde aproximadamente al espesor del hidrogel). Si un componente de un par que interacciona se inmoviliza en el hidrogel, y el compañero que interacciona se proporciona a través del compartimento del tampón, la interacción entre los dos componentes se puede medir en tiempo real basándose en la acumulación de masa en el campo evanescente y sus efectos correspondientes de la resonancia de plasmón como se midió por el espectro de agotamiento. Este sistema permite la medición rápida y sensible en tiempo real de las interacciones moleculares sin necesidad de etiquetar ninguno de los componentes.

15 (2) Polarización de fluorescencia. La polarización de fluorescencia (PF) es una técnica de medición que se puede aplicar fácilmente a las interacciones proteína-proteína, proteína-ligando o ARN-ligando con el fin de derivar  $IC_{50}$ s y Kds de la reacción de asociación entre dos moléculas. En esta técnica, una de las moléculas de interés se conjuga con un fluoróforo. Esta es generalmente la molécula más pequeña en el sistema (en este caso, el compuesto de interés). La mezcla de muestra, que contiene tanto el conjugado ligando-sonda como el ribosoma, subunidad ribosómica o fragmento del mismo, se excita con luz polarizada verticalmente. La luz es absorbida por los fluoróforos de la sonda y se re-emite poco tiempo después. El grado de polarización de la luz emitida se mide. La polarización de la luz emitida depende de varios factores, pero lo más importante es la viscosidad de la solución y el peso molecular aparente del fluoróforo. Con los controles adecuados, los cambios en el grado de polarización de la luz emitida dependen únicamente de los cambios en el peso molecular aparente del fluoróforo, que a su vez depende de si el conjugado sonda-ligando está libre en solución, o está unido a un receptor. Los ensayos de unión basados en PF tienen varias ventajas importantes, incluida la medición de  $IC_{50}$ s y Kds en condiciones de equilibrio homogéneo verdadero, la velocidad de análisis y la comodidad para la automatización, y la capacidad de tamizado en suspensiones turbias y soluciones de color.

30 (3) Síntesis de proteínas. Se contempla que, además de la caracterización mediante los ensayos bioquímicos anteriores, el compuesto de interés también se pueda caracterizar como un modulador (por ejemplo, un inhibidor de la síntesis de proteínas) de la actividad funcional del ribosoma o subunidad ribosómica.

35 Además, se pueden realizar ensayos de inhibición de la síntesis de proteínas más específicos administrando el compuesto a un organismo completo, un tejido, un órgano, un orgánulo, una célula, un extracto celular o subcelular, o una preparación de ribosoma purificada y observando sus propiedades farmacológicas e inhibitorias determinando, por ejemplo, su constante de inhibición ( $IC_{50}$ ) para inhibir la síntesis de proteínas. Se puede realizar la incorporación de  $^3H$  leucina o  $^{35}S$  metionina, o experimentos similares para investigar la actividad de síntesis de proteínas. Un cambio en la cantidad o la velocidad de síntesis de proteínas en la célula en presencia de una molécula de interés indica que la molécula es un modulador de la síntesis de proteínas. Una disminución en la velocidad o la cantidad de síntesis de proteínas indica que la molécula es un inhibidor de la síntesis de proteínas.

40 (4) Ensayos antimicrobianos y otra evaluación. Además, los compuestos pueden determinarse para propiedades anti-proliferativas o anti-infecciosas a nivel celular. Por ejemplo, cuando el organismo objetivo es un microorganismo, la actividad de los compuestos de interés se puede determinar cultivando los microorganismos de interés en medios que carecen del compuesto. La inhibición del crecimiento puede ser indicativa de que la molécula puede estar actuando como un inhibidor de la síntesis de proteínas. Más específicamente, la actividad de los compuestos de interés contra patógenos bacterianos puede demostrarse por la capacidad del compuesto para inhibir el crecimiento de cepas definidas de patógenos humanos. Para este fin, se puede ensamblar un panel de cepas bacterianas para incluir una diversidad de especies patógenas objetivo, conteniendo algunos mecanismos de resistencia que se han caracterizado. El uso de dichos paneles de organismos permite la determinación de relaciones estructura-actividad no solo con respecto a la potencia y al espectro, sino también con vistas a evitar los mecanismos de resistencia.

55 La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención se puede determinar. La prueba antimicrobiana se realiza típicamente para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI). Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) se determinan mediante el método de microdilución en un volumen final de 100  $\mu$ l de acuerdo con los protocolos delineados por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI). Las normas de rendimiento para las cepas de referencia se evalúan dentro del mismo diseño experimental para mantener el control de calidad. Véase, por ejemplo, el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio: métodos para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por dilución para bacterias que crecen aeróbicamente M7-A8. norma aprobada-Octava Edición. Wayne, PA: CLSI; diciembre de 2008; y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio: Normas de rendimiento para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana M100-S20; Norma aprobada-veinte Edición. Wayne, PA: CLSI; junio de 2010.

65 Las propiedades antimicrobianas y de otros fármacos de los compuestos pueden evaluarse adicionalmente en diversos ensayos *in vivo* en mamíferos, tales como modelos infecciosos de peritonitis de ratón o rata, modelos de piel y tejidos blandos (a menudo denominado modelo de muslo) o un modelo de neumonía de ratón. Existen modelos de septicemia o infección de órganos conocidos por los expertos en la técnica. Estos modelos de eficacia

se pueden usar como parte del proceso de evaluación y se pueden usar como una guía de eficacia potencial en seres humanos. Los puntos finales pueden variar desde la reducción de la carga bacteriana hasta la letalidad. Para este último punto final, los resultados a menudo se expresan como un valor de PD<sub>50</sub>, o la dosis de fármaco que protege al 50 % de los animales de la mortalidad.

5 Para evaluar adicionalmente las propiedades similares a los fármacos de un compuesto, las mediciones de inhibición de las enzimas del citocromo P450 y la actividad de la enzima metabolizante de fase II también pueden medirse usando sistemas de enzimas humanas recombinantes o sistemas más complejos como microsomas hepáticos humanos. Además, los compuestos se pueden evaluar como sustratos de estas actividades enzimáticas metabólicas también. Estas actividades son útiles para determinar el potencial de un compuesto para provocar interacciones fármaco-fármaco o generar metabolitos que conservan o no tienen actividad antimicrobiana útil.

15 Para obtener una estimación del potencial del compuesto para ser biodisponible por vía oral, también se pueden realizar ensayos de solubilidad y Caco-2. Este último es una línea celular del epitelio humano que permite la medición de la captación del fármaco y el paso a través de una monocapa de células Caco-2 que a menudo crece dentro de los pocillos de una placa de microtitulación de 24 pocillos equipada con una membrana de 1 micrómetro. Las concentraciones de fármaco libre se pueden medir en el lado basolateral de la monocapa, evaluando la cantidad de fármaco que puede pasar a través de la monocapa intestinal. Se necesitan controles adecuados para asegurar la integridad de la monocapa y la estanqueidad de las uniones comunicantes. Al usar este mismo sistema se puede obtener una estimación del flujo mediado por la glicoproteína P. La glicoproteína P es una bomba que se localiza en la membrana apical de las células, formando monocapas polarizadas. Esta bomba puede anular la captación activa o pasiva a través de la membrana de células Caco-2, lo que da como resultado que pase menos fármaco a través de la capa epitelial intestinal. Estos resultados a menudo se realizan conjuntamente con mediciones de solubilidad y se sabe que estos dos factores contribuyen a la biodisponibilidad oral en mamíferos. Las mediciones de la biodisponibilidad oral en animales y finalmente en el hombre usando experimentos farmacocinéticos tradicionales determinarán la biodisponibilidad oral absoluta.

25 Los resultados experimentales también pueden usarse para construir modelos que ayuden a predecir los parámetros físico-químicos que contribuyen a las propiedades similares a los fármacos. Cuando se verifica dicho modelo, la metodología experimental puede reducirse, con una mayor dependencia de la predictibilidad del modelo.

30 (5) Farmacología y Toxicología Animal. Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar para determinar su eficacia en modelos animales bien conocidos. La siguiente tabla proporciona modelos animales representativos para diversas indicaciones de infección.

35

Indicación de infección objetivo	Modelo animal de eficacia
• HAP/VAP	• Eficacia en modelo de pneumoniae de ratón y/o rata frente a patógenos de interés de infección de las vías respiratorias ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , incluyendo <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a múltiples fármacos, <i>H. influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
• cSSSI	• Eficacia en el modelo de ratón frente a patógenos de interés (SARM, <i>K. pneumoniae</i> )
• Sepsis	• Eficacia en el modelo de peritonitis de ratón frente a patógenos de interés ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i> , MRSA)
• cUTI	• Eficacia en el modelo de ratón contra <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> y/o SARM)
• Neutropenia febril	• Eficacia en el modelo de peritonitis de ratón contra <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i>

Modelo animal para infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel (cSSSI): Piel murina e infección de tejidos blandos Modelo de *Klebsiella pneumoniae* 1705966 en muslos de ratones CD-1 hembras neutropénicos

40 Este modelo es útil para evaluar la eficacia de los compuestos de la presente invención en un modelo de infección de muslo de ratón neutropénico 1705966 por *Klebsiella pneumoniae* usando ratones ICR (CD-1) hembras.

Diseño del estudio:

45 Especie: Ratones ICR (CD-1) hembra, de 8 a 9 semanas de edad, con un peso de 25-29 g.

Inóculo: *Klebsiella pneumoniae* 17059663 se sembró en estrías de reserva congelada en agar con sangre (agar de soja tríptico + 5 % de sangre de oveja), BD, n.º 221261) y se incubó durante una noche a 35 °C. Después de la incubación durante una noche, suficientes bacterias (aproximadamente 1 carga completa) de medida DO<sub>625</sub> = 0,990 se transfirió de la placa y se diluyó en 10 ml de caldo Mueller-Hinton precalentado. Este cultivo se diluyó

## ES 2 665 988 T3

adicionalmente 1: 1000 en caldo MH precalentado y se cultivó durante aproximadamente 2 horas a 35 °C con agitación. Se administró a cada ratón 0,1 ml de cultivo de dilución 1: 1000 inyectado en ambos músculos del muslo caudal bajo anestesia por inhalación de isoflurano.

5	<u>Dilución</u>	<u>DO inicial</u>	<u>DO final (después de 2 horas de incubación)</u>
	1:10	0,135	0,424
	1:100	0,014	0,215
	1:1000	0,001	0,035

10 La neutropenia es inducida por la administración intraperitoneal (IP) de ciclofosfamida monohidrato el día 4 (150 mg/kg) y el día 1 (100 mg/kg).

15 Vehículo: cloruro de sodio al 0,9 %

Dosificación: A cada ratón en los grupos tratados se le administró la dosis adecuada del compuesto a analizar en un volumen de 0,2 ml, 2 y 8 horas después de la inoculación bacteriana.

20 Puntos de tiempo:

Controles: 0, 2, 6, y 24 horas.

Tratado: 24 horas.

25 Muestreo: se sacrificaron 2 o 3 ratones/punto de tiempo a través de CO<sub>2</sub>, y se cortaron y homogeneizaron sus músculos caudales del muslo. Los músculos del muslo se colocaron en 5 ml de PBS estéril en bolsa filtrante Stomacher y se homogeneizaron con MicroBiomaster80 (Brinkmann) durante 60 segundos, se realizaron ajustes normales y diluciones 1:10 por protocolo convencional en una placa de 96 pocillos. Se sembraron alícuotas de 25 µl para cada dilución, así como el homogeneizado, en placas de agar con sangre y se incubaron a 35 °C para determinar las CFU/ml a lo largo del tiempo. Después de la incubación durante una noche, se contaron las colonias.

30 Modelo animal para Sepsis:

35 Modelo de peritonitis murina (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, SARM)

Este modelo se usa para evaluar el efecto del tratamiento subcutáneo (SC) con compuestos de la presente invención sobre el crecimiento de *Escherichia coli* ATCC 25922 en un modelo de peritonitis de ratón usando ratones Swiss Webster hembras.

40 Controles:

Negativo: Inóculo solamente  
Inóculo vehículo intraperitoneal  
Positivo: Ciprofloxacina

45 Diseño del estudio:

Especie: Ratones Swiss Webster hembras

50 Inoculación: *Escherichia coli* ATCC 25922 se obtiene añadiendo 1 ml de reserva (4/6/07) a 9 ml de levadura de cerveza al 0,25 % para preparar (1:10), luego se añadirá 1 ml de la (1:10) a 9 ml de levadura de cerveza al 0,25% para preparar (1: 100), luego se añadirá 1 ml de la (1:100) a 9 ml de levadura de cerveza al 0,25 % para preparar (1:1000), luego se añadirán 2,5 ml de (1: 1000) a 122,5 ml de levadura de cerveza al 0,25 % para preparar (1: 50.000), se inoculará 1 ml/ratón por vía intraperitoneal (IP).

55 Vía de administración: SC

Dosificación: Vehículo para los compuestos de la presente invención: Solución salina o tampón de fosfato de sodio 50 mM en Captisol al 10 % en agua, pH = 7,2.

60 Administración de la dosis: Q311 x 3 comenzando a los 30 minutos después de la inoculación bacteriana  
Duración del estudio: 24 h. Extracto de levadura de cerveza (ELC) al 0,25 %: diluir un 2 % preparado el 11/12/09 (lote 2158K, MP Biomedicals) 25 ml 2 % + 175 ml lx PBS.

65 Medidas de resultado: unidades formadoras de colonias del lavado peritoneal y homogenizado de bazo y niveles de fármaco del lavado, homogenizado de bazo y plasma.

La sangre se extrae mediante punción cardíaca mientras el ratón está bajo narcosis por CO<sub>2</sub>. La muestra de sangre completa se coloca en tubos eppendorf heparinizados y se mantiene en hielo húmedo hasta que se centrifuga (4 mm a 14.000 rpm). El plasma se transfiere a un bloque de 96 pocillos profundos sobre hielo seco y se almacena a -20 °C. Inmediatamente después de la extracción de sangre, se inyectaron 2 ml de PBS estéril (solución salina tamponada con fosfato) en la cavidad peritoneal con una aguja 25 G. Se masajeó suavemente el abdomen y se realizó una pequeña incisión para permitir el acceso a la cavidad peritoneal. El líquido de lavado peritoneal se recogió usando una técnica estéril, se diluyó en serie 1:10, se sembró en placas de agar con sangre y se incubó durante una noche a 35 °C.

Los bazos se recolectaron y se colocaron en 1 ml de PBS estéril en bolsa Stomacher y se homogeneizaron con MicroBiomaster80 (Brinkmann) durante 60 segundos, se realizaron ajustes normales y se hicieron diluciones 1:10. Se sembraron 25 ul de cada dilución, así como el homogeneizado, en placas de agar con sangre y se incubaron a 35 °C para determinar las CFU/ml a lo largo del tiempo. Después de la incubación durante una noche, se contaron las colonias.

Otros modelos animales

De forma similar, se pueden usar otros modelos de infección animal para la neumonía adquirida en el hospital (HAP)/neumonía adquirida por respiración endotraqueal (VAP), infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI) y neutropenia febril.

#### 5. Formulación y administración

Las composiciones y los métodos de la presente invención se pueden poner en práctica entregando los compuestos de la presente invención usando un medio para la entrega, *p. ej.*, cualquier vehículo adecuado. La dosis del compuesto activo, el modo de administración y el uso de un vehículo adecuado dependerán del paciente o sujeto deseado y del microorganismo dirigido, *p. ej.*, el organismo bacteriano objetivo. Las formulaciones, tanto para uso médico humano como para uso veterinario, de compuestos de acuerdo con la presente invención típicamente incluyen dichos compuestos en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El o los vehículos deberían ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los compuestos de la presente invención y no perjudiciales para el receptor. Los vehículos farmacéuticamente aceptables, a este respecto, pretenden incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes de retardo de la absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de los mismos en las composiciones. Los compuestos activos suplementarios (identificados o diseñados de acuerdo con la invención y/o conocidos en la técnica) también pueden incorporarse en las composiciones. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia/microbiología. En general, algunas formulaciones se preparan poniendo el compuesto en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Una composición farmacéutica de la invención debe formularse para que sea compatible con su vía de administración prevista. Las soluciones o suspensiones pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Se puede encontrar una amplia diversidad de formulaciones y métodos de administración, que incluyen, *p. ej.*, formulaciones intravenosas y métodos de administración en SK. Niazi, ed., Handbook of Pharmaceutical Formulations, vols. 1-6 [vol. 1 productos sólidos comprimidos, vol. 2 medicamentos sin comprimir, vol. 3 productos líquidos, vol. 4 productos semi-sólidos, vol. 5 productos de venta libre, y vol. 6 productos estériles], CRC Press, martes, 27 de abril de 2004.

Se pueden preparar soluciones útiles para la administración oral o parenteral por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed. (Mack Publishing Company, 1990). Las formulaciones para la administración parenteral también pueden incluir glicocolato para la administración bucal, metoxisalicilato para la administración rectal o ácido cítrico para la administración vaginal. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis hechos de vidrio o plástico. Los supositorios para la administración rectal también pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante tal como manteca de cacao, otros glicéridos u otras composiciones que son sólidas a temperatura ambiente y líquidas a temperatura corporal. Las formulaciones también pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal y

naftalenos hidrogenados. Las formulaciones para la administración directa pueden incluir glicerol y otras composiciones de alta viscosidad. Otros vehículos parenterales potencialmente útiles para estos fármacos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para la administración por inhalación pueden contener como excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril-éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales, o como un gel para aplicar por vía intranasal. Los enemas de retención también se pueden usar para la entrega rectal.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de: unidades discretas tales como cápsulas, cápsulas de gelatina, sobrecitos, comprimidos, trociscos o grageas, conteniendo cada una cantidad predeterminada del fármaco; una composición en polvo o granular; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. El fármaco también se puede administrar en forma de bolo, electuario o pasta. Se puede preparar un comprimido comprimiendo o moldeando el fármaco opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que se han comprimido pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el fármaco en forma de fluido tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del fármaco en polvo y el vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Con el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes. Las composiciones orales preparadas usando un vehículo fluido para su uso como enjuague bucal incluyen el compuesto en el vehículo fluido y se aplican por vía oral y se agitan y expectoran o se ingieren. Pueden incluirse como parte de la composición agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa; un agente disgregante, tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio o Sterotes; una sustancia de deslizamiento, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante, tal como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse de la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas necesario en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad necesaria en un disolvente adecuado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtrado. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen secado al vacío y liofilización que produce un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Las formulaciones adecuadas para la administración intraarticular pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril del fármaco que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa microcristalina. También se pueden usar formulaciones liposomales o sistemas poliméricos biodegradables para presentar el fármaco tanto para la administración intra-articular como oftálmica.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica, incluido el tratamiento ocular, incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicantes, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las formulaciones para la administración tópica a la superficie de la piel se pueden preparar dispersando el fármaco con un vehículo dermatológicamente aceptable tal como una loción, crema, ungüento o jabón. Son útiles los vehículos que pueden formar una película o capa sobre la piel para localizar la aplicación e inhibir la eliminación. Para la administración tópica a las superficies internas del tejido, el agente se puede dispersar en un adhesivo de tejido líquido u otra

substancia conocida para potenciar la adsorción a la superficie de un tejido. Por ejemplo, se pueden usar ventajosamente soluciones de hidroxipropilcelulosa o fibrinógeno/(trombina. Como alternativa, se pueden usar recubrimientos de tejido, tales como formulaciones que contienen pectina.

5 Para los tratamientos de inhalación, se puede usar la inhalación de polvo (formulaciones autopropulsadas o de pulverización) dispensadas con un bote pulverizador, un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones pueden estar en forma de un polvo fino para la administración pulmonar a partir de un dispositivo de inhalación de polvo o formulaciones de dispensación de polvo autopropulsado. En el caso de las soluciones autopropulsadas y las formulaciones de pulverización, el efecto se puede lograr ya sea por elección de una válvula que tenga las características de pulverización deseadas (es decir, que pueda producir una pulverización que tenga el tamaño de partícula deseado) o incorporando el principio activo como un polvo suspendido en tamaño de partícula controlado. Para la administración por inhalación, los compuestos también pueden entregarse en forma de pulverizador en aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado que contiene un propulsor adecuado, p. ej., un gas, tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

15 La administración sistémica también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera a penetrar. Dichos penetrantes generalmente son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosal, detergentes y sales biliares.

20 La administración transmucosal se puede lograr mediante el uso de pulverizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos típicamente se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas, como se conoce generalmente en la técnica.

25 Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de entrega microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Las suspensiones liposómicas también pueden usarse como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de los EE.UU n.º 4.522.811.

35 Las composiciones orales o parenterales se pueden formular en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. La especificación para las formas farmacéuticas unitarias de la invención está dictada por y depende directamente de las características particulares del compuesto activo y del efecto terapéutico concreto que se vaya a lograr y de las limitaciones inherentes en la técnica de formar compuestos de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos. Además, la administración puede ser mediante inyecciones periódicas de un bolo, o puede hacerse más continua por administración intravenosa, intramuscular o intraperitoneal desde un depósito externo (p. ej., una bolsa intravenosa).

45 Cuando se desea la adhesión a una superficie del tejido, la composición puede incluir el fármaco dispersado en una composición de fibrinógeno-trombina u otro bioadhesivo. El compuesto puede luego pintarse, pulverizarse o aplicarse de otro modo a la superficie del tejido deseado. Como alternativa, los fármacos pueden formularse para la administración parenteral u oral a seres humanos u otros mamíferos, por ejemplo, en cantidades eficaces, p. ej., cantidades que proporcionan concentraciones adecuadas del fármaco al tejido objetivo durante un tiempo suficiente para inducir el efecto deseado.

50 Cuando el compuesto activo se va a usar como parte de un procedimiento de trasplante, puede proporcionarse al tejido u órgano vivo a transplantar antes de la extracción del tejido u órgano del donante. El compuesto se puede proporcionar al huésped donante. Como alternativa, o, además, una vez extraído del donante, el órgano o tejido vivo se puede colocar en una solución de preservación que contiene el compuesto activo. En todos los casos, el compuesto activo se puede administrar directamente al tejido deseado, como por inyección al tejido, o se puede proporcionar sistémicamente, ya sea por administración oral o parenteral, usando cualquiera de los métodos y formulaciones descritos en el presente documento y/o conocidos en la técnica. Cuando el fármaco comprende parte de una solución de preservación de tejido u órgano, se puede usar ventajosamente cualquier solución de preservación disponible en el mercado. Por ejemplo, soluciones útiles conocidas en la técnica incluyen la solución de Collins, solución de Wisconsin, solución de Belzer, solución de Eurocollins y solución de Ringer lactato.

65 Conjuntamente con los métodos de la presente invención, se puede considerar la farmacogenómica (es decir, el estudio de la relación entre el genotipo de un individuo y la respuesta de ese individuo a un compuesto o fármaco extraño). Las diferencias en el metabolismo de la terapéutica pueden conducir a toxicidad grave o falla terapéutica al alterar la relación entre la dosis y la concentración en sangre del fármaco farmacológicamente activo. Por tanto, un médico o clínico puede considerar aplicar el conocimiento obtenido en estudios de farmacogenómica relevantes para

determinar si administrar un fármaco así como adaptar la dosificación y/o el régimen terapéutico del tratamiento con el fármaco.

5 En general, una cantidad eficaz de dosificación de compuesto activo estará en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente de entre aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. La cantidad administrada probablemente dependerá de variables tales como el tipo de cirugía o procedimiento médico invasivo, el estado de salud global del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto entregado, la formulación del fármaco, la presencia y los tipos de excipientes en la formulación y la vía de administración. Además, debe entenderse que la dosificación inicial 10 administrada puede aumentarse más allá del nivel superior anterior con el fin de alcanzar rápidamente el nivel de sangre o el nivel de tejido deseado, o la dosificación inicial puede ser menor que la óptima.

15 Las dosis no limitantes de compuesto activo comprenden de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1500 mg por dosis. Ejemplos no limitantes de dosis, que se pueden formular como una dosis unitaria para la administración conveniente a un paciente incluyen: aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, 20 aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, 25 aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, alrededor de 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, 30 aproximadamente 1475 mg y aproximadamente 1500 mg. Las dosis anteriores son útiles para administrar los compuestos de la presente invención de acuerdo con los métodos de la presente invención.

35 Como es entendido por un experto en la técnica, generalmente, cuando se describen dosificaciones para un componente activo farmacéutico, la dosificación se proporciona sobre la base del resto original o activo. Por lo tanto, si se usa una sal, hidrato u otra forma del resto original o activo, se realiza un ajuste correspondiente en el peso del compuesto, aunque todavía se hace referencia a la dosis sobre la base del resto parental o activo entregado. Como ejemplo no limitante, si el resto parental o activo de interés es un ácido monocarboxílico que tiene un peso molecular de 250, y si se desea que la sal monosódica del ácido se entregue en la misma dosificación, entonces se realiza un ajuste reconociendo que la sal monosódica tendría un peso molecular de aproximadamente 272 (es decir, menos 1 40 H o 1,008 unidades de masa atómica y más 1 Na o 22,99 unidades de masa atómica). Por lo tanto, una dosificación de 250 mg del compuesto original o activo correspondería a aproximadamente 272 mg de la sal monosódica, que también entregaría 250 mg del compuesto original o activo. Dicho de otra manera, aproximadamente 272 mg de la sal monosódica serían equivalentes a una dosificación de 250 mg del compuesto original o activo.

#### 45 Ejemplos de formulación

##### I. Formulación para la administración intravenosa

Ingredientes	Cantidad
Compuesto antimicrobiano de la presente invención	0,1-1.500 mg totales
Dextrosa, USP-EP	50 mg/ml
Citrato de sodio, USP-EP	1,60-1,75 mg/ml
Ácido cítrico, USP-EP	0,80-0,90 mg/ml
Agua, USP-EP	c.s

50 Esta formulación para la administración intravenosa se formula calentando agua para inyección a aproximadamente 60 °C. A continuación, se añaden el citrato de sodio, el ácido cítrico y la dextrosa y se agitan hasta que se disuelven. Se añade una solución o suspensión acuosa del compuesto antimicrobiano a la mezcla previa y se agita hasta que se disuelva. La mezcla se enfría a 25 °C con agitación. El pH se mide y ajusta si es necesario. Por último, la mezcla se lleva al volumen deseado, si es necesario, con agua para inyección. La mezcla se filtra, se llena en el recipiente deseado (vial, jeringa, recipiente de infusión, etc.), se envuelve y se esteriliza terminalmente por calor húmedo. 55

Esta formulación es útil para la administración intravenosa, en bolo o infusión, a un paciente para tratar, evitar o reducir el riesgo de infección.

II. Liofilizado para reconstitución

5 Como alternativa, el compuesto antimicrobiano se puede proporcionar como un liofilizado que puede reconstituirse antes de la administración intravenosa o intramuscular.

Ingrediente	mg por vial de inyección
Compuesto antimicrobiano de la presente invención	0,1-1500
Ciclodextrina	1500

10 Solución de reconstitución para un volumen a administrar de 50 ml (infusión): solución acuosa de glucosa acuosa al 5 %.

Solución de reconstitución para un volumen a administrar de 15 ml (bolo): solución acuosa de glucosa al 3,3%.

15 El liofilizado anterior es útil para la reconstitución y administración intravenosa, en bolo o infusión, a un paciente para tratar, evitar o reducir el riesgo de infección.

III. Liofilizado para reconstitución

Ingrediente	mg por vial de inyección
Compuesto antimicrobiano de la presente invención	0,1 -1500
Lecitina de soja	2250
Colato de sodio	1500

20 Solución de reconstitución para un volumen a administrar de 50 ml (infusión): solución acuosa de glucosa al 4 %.

Solución de reconstitución para un volumen a administrar de 15 ml (bolo): solución acuosa de glucosa al 2 %

25 El liofilizado anterior es útil para la reconstitución y administración intravenosa, en bolo o infusión, a un paciente para tratar, evitar o reducir el riesgo de infección.

IV. Liofilizado para reconstitución

Ingrediente	mg por vial de inyección
Compuesto antimicrobiano de la presente invención	0,1-1500
Lecitina de soja	900
Glicocolato de sodio	540

30 Solución de reconstitución para un volumen a administrar de 15 ml (bolo): solución acuosa de glucosa al 3,3 %.

El liofilizado anterior es útil para la reconstitución y administración intravenosa, en bolo o infusión, a un paciente para tratar, evitar o reducir el riesgo de infección.

35 V. Comprimido para la administración oral

Ingredientes	Por comprimido	Por 4000 comprimidos
Compuesto antimicrobiano de la presente invención	0,1-1.500 mg	0,4-6.000 g
Lactosa anhidra NF	110,45 mg	441,8 g
Celulosa microcristalina NF	80,0 mg	320,0 g
Polvo no palpable de estearato de magnesio NF	1,00 mg	4,0 g
Croscarmelosa de sodio NF tipo A	2,00 mg	8,0 g

40 El compuesto antimicrobiano (cualquiera de los compuestos equivalentes a la fuerza de entrega deseada, *p. ej.*, 50 a 1500 mg por comprimido) se mezcla previamente con 1/3 de la celulosa microcristalina NF y 1/2 de la lactosa anhidra NF en un mezclador de cinta durante 5 minutos a 20 RPM. A la premezcla se añaden los 2/3 restantes de la celulosa microcristalina NF y el 1/2 restante de la lactosa NF anhidra. Esto se mezcla durante 10 minutos a 20 RPM. Se añade croscarmelosa de sodio a los polvos mezclados y se mezcla durante 5 minutos a 20 RPM. Finalmente, el estearato de magnesio se añade a la mezcla pasando a través de un tamiz de malla 90 y se mezcla durante 5

minutos adicionales a 20 RPM. La mezcla lubricada se comprime para proporcionar comprimidos de 500 mg de principio activo.

Estos comprimidos son útiles para la administración oral a un paciente para tratar, evitar o reducir el riesgo de infección.

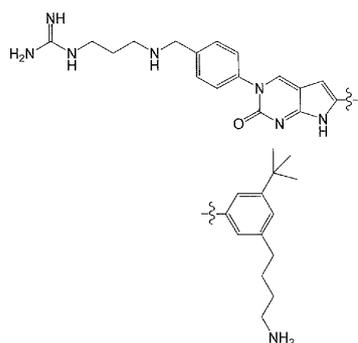
## 6. Ejemplos

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en un espectrómetro Bruker Avance 300 o Avance 500, o en algunos casos, un espectrómetro GE-Nicolet 300. Los disolventes de reacción comunes fueron tanto de calidad de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) como de calidad de la American Chemical Society (ACS), y anhidros según se obtuvieron del fabricante, a menos que se indique otra cosa. "Cromatografía" o "purificado mediante gel de sílice" se refiere a cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (EM Merck, Gel de Sílice 60, malla 230-400) a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de dichos compuestos o tautómeros de la presente invención pueden prepararse usando transformaciones químicas conocidas adaptadas a la situación particular en cuestión.

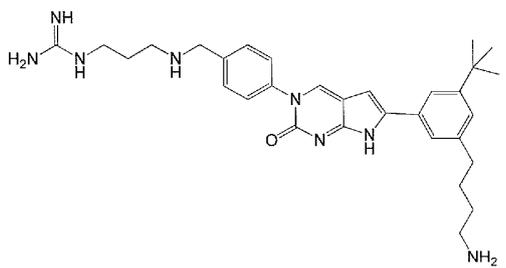
Algunas de las abreviaturas usadas en los siguientes detalles experimentales de la síntesis de los ejemplos se definen a continuación: h = hora(s); min = minuto(s); mol = mol(es); mmol = milimol(es); M = molar;  $\mu$ M = micromolar; g = gramo(s);  $\mu$ g = microgramo(s); ta = temperatura ambiente; l = litro(s); ml = mililitro(s); Et<sub>2</sub>O = éter dietílico; THF = tetrahidrofurano; DMSO = dimetilsulfóxido; EtOAc = acetato de etilo; Et<sub>3</sub>N = trietilamina; *i*-Pr<sub>2</sub>NEt o DIPEA = diisopropiletilamina; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = cloruro de metileno; CHCl<sub>3</sub> = cloroformo; CDCl<sub>3</sub> = cloroformo deuterado; CCl<sub>4</sub> = tetracloruro de carbono; MeOH = metanol; CD<sub>3</sub>OD = metanol deuterado; EtOH = etanol; DMF = dimetilformamida; BOC = *t*-butoxicarbonilo; CBZ = benciloxicarbonilo; TBS = *t*-butildimetilsililo; TBSCl = cloruro de *t*-butildimetilsililo; TFA = ácido trifluoroacético; DBU = diazabicycloundeceno; TBDPSCI = *t*-butildifenilclorosilano; Base de Hunig = *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; CuI = yoduro de cobre (I); MsCl = cloruro de metanosulfonilo; NaN<sub>3</sub> = azida sódica; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = sulfato sódico; NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato sódico; NaOH = hidróxido sódico; MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnesio; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato potásico; KOH = hidróxido potásico; NH<sub>4</sub>OH = hidróxido de amonio; NH<sub>4</sub>Cl = cloruro de amonio; SiO<sub>2</sub> = sílice; Pd-C = paladio sobre carbono; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II).

En la Tabla 1, la Tabla 2, la Tabla 2a y la Tabla 2aa se listan compuestos ejemplares sintetizados de acuerdo con la invención. Un enlace en negrita o discontinuo se muestra para indicar una estereoquímica particular en un centro quiral, mientras que un enlace ondulado indica que el sustituyente puede estar en cualquier orientación o que el compuesto es una mezcla de las mismas. También debe saberse que a fin de conservar el espacio, las estructuras químicas de algunos compuestos se han dividido en dos partes, indicándose los puntos de conexión de cada uno mediante un enlace cruzado por una línea ondulada. Véase, por ejemplo el siguiente compuesto, que se ha representado en dos partes como:



pero que corresponde a la estructura química completa:

45

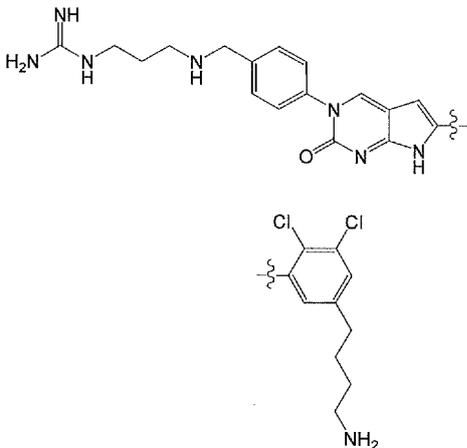
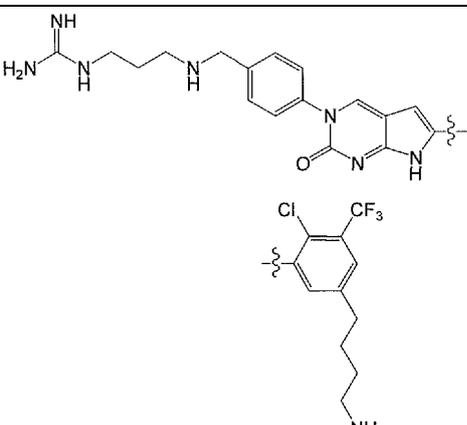
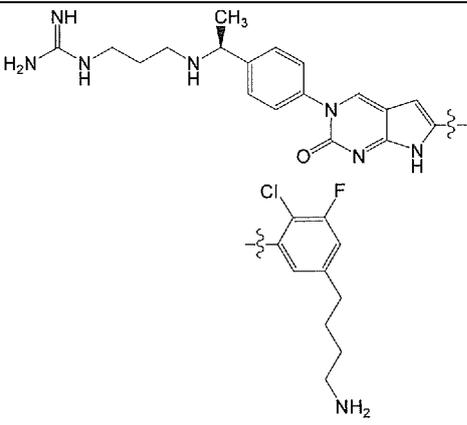


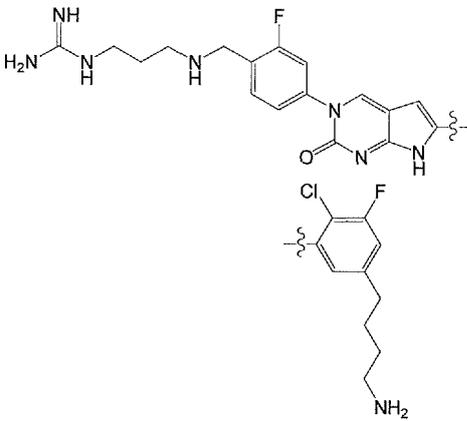
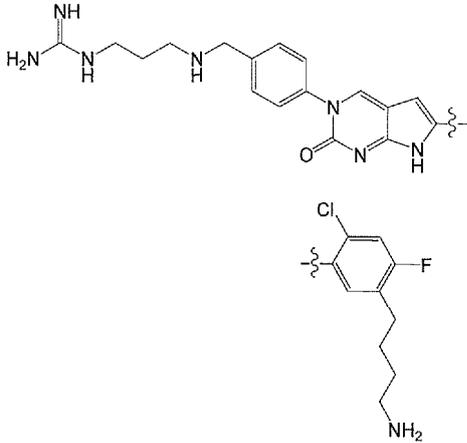
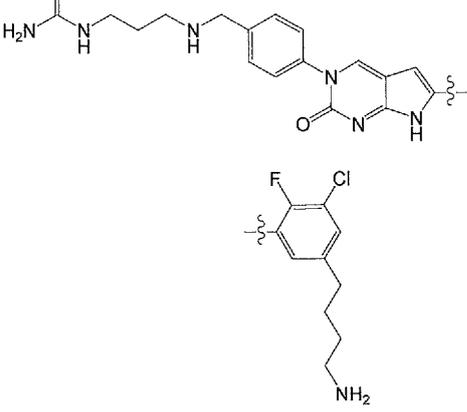
5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, formularse y liberarse en forma de sales, ésteres y profármacos. Por conveniencia, los compuestos se muestran generalmente sin indicar ninguna forma de sal, éster o profármaco particular.

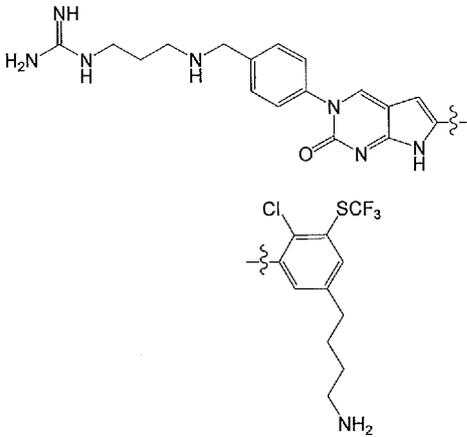
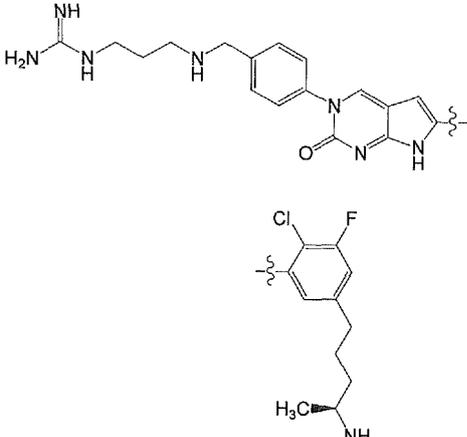
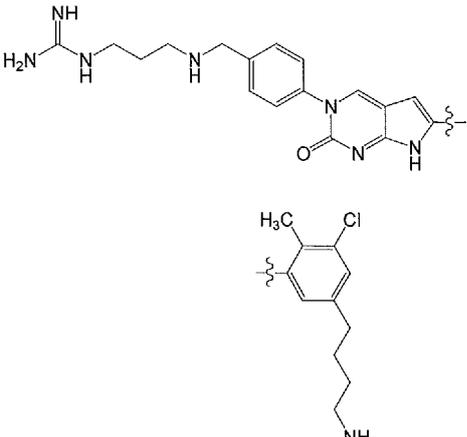
10 En la Tabla 1, la Tabla 2, la Tabla 2a y la Tabla 2aa se muestran compuestos de la presente invención. Se proporcionan datos de CLEM (cromatografía líquida, espectro de masas), cuando están disponibles. Cuando no hay datos disponibles, esto se indica mediante "ND". Los datos de CLEM se proporcionan usando la convención para  $m/z$  en el formato,  $[M + H]^+$ , excepto cuando se indique otra cosa.

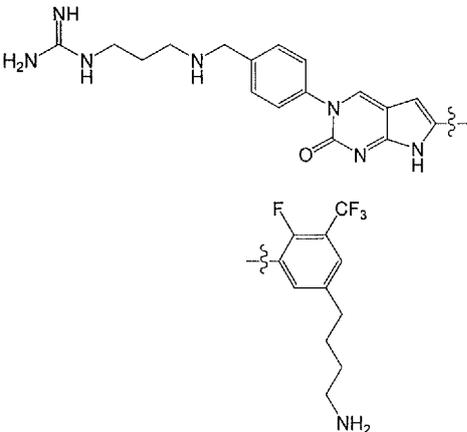
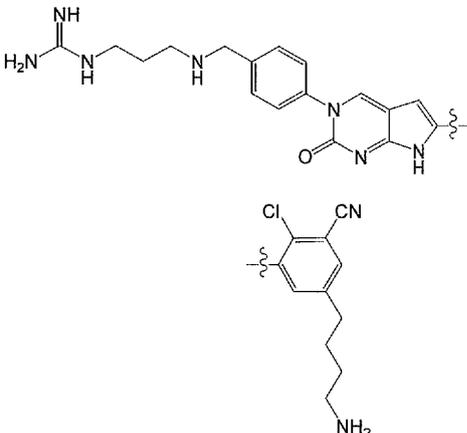
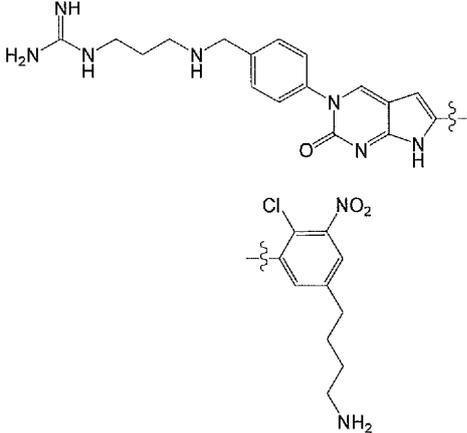
Tabla 1

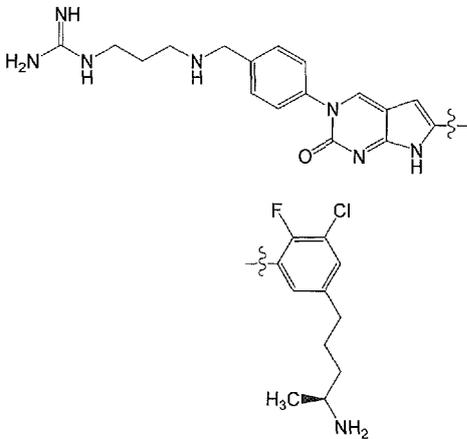
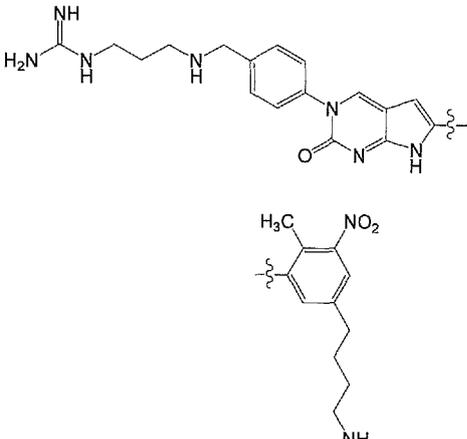
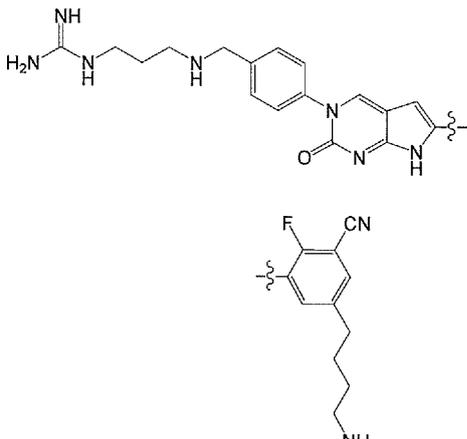
Comp. N.º	Estructura	CLEM
38		581,1

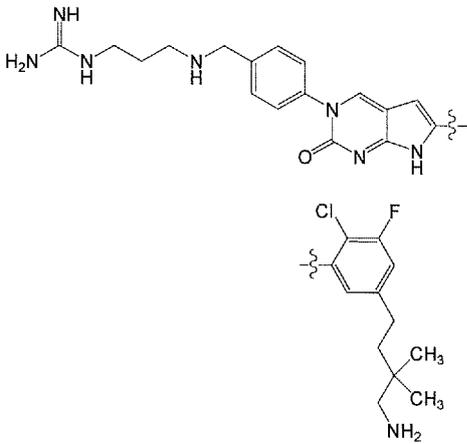
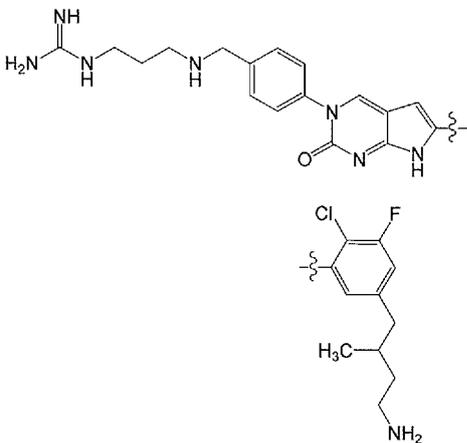
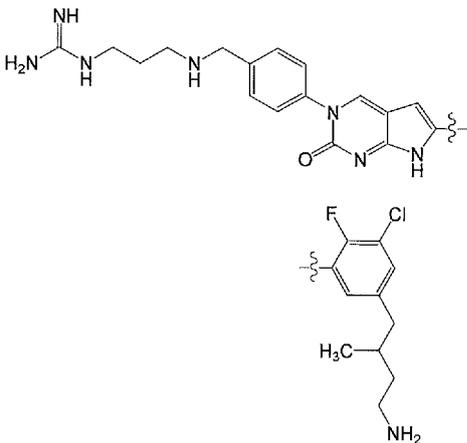
Comp. N.º	Estructura	CLEM
62		555,1
64		589,0
67		553,1

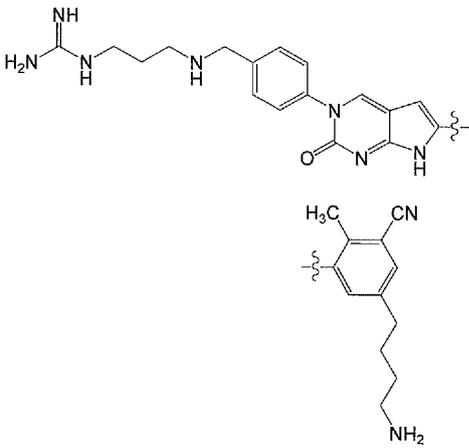
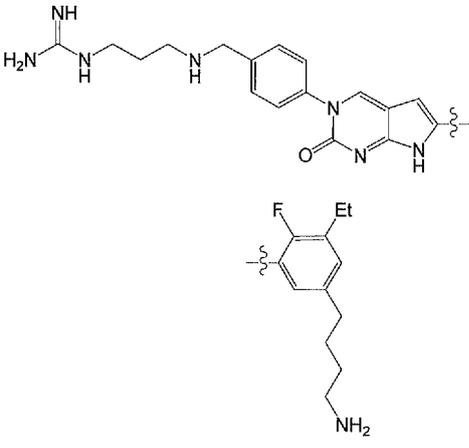
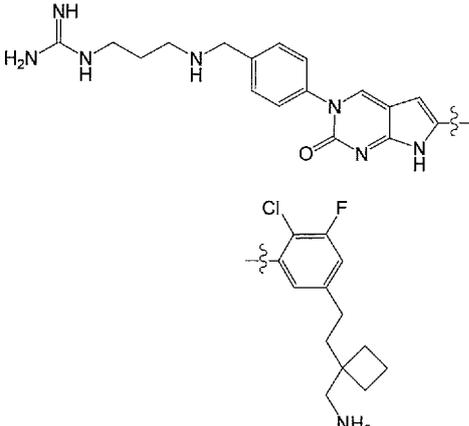
Comp. N.º	Estructura	CLEM
71	 <p>The structure of compound 71 consists of a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a carbonyl group at position 2 and a hydrogen atom at position 1. At position 4, it is substituted with a 4-fluorophenyl group. At position 5, it is substituted with a 4-(aminopropyl)phenyl group. The 4-(aminopropyl)phenyl group is further substituted with a 4-(aminopropyl)phenyl group at its para position.</p>	557,0
81	 <p>The structure of compound 81 is similar to compound 71, but the 4-(aminopropyl)phenyl group at position 5 of the benzimidazole is substituted with a 2-chloro-4-fluorophenyl group at its para position.</p>	539,0
91	 <p>The structure of compound 91 is similar to compound 81, but the 2-chloro-4-fluorophenyl group at position 5 of the benzimidazole is substituted with a 2-chloro-3-fluorophenyl group at its para position.</p>	539,0

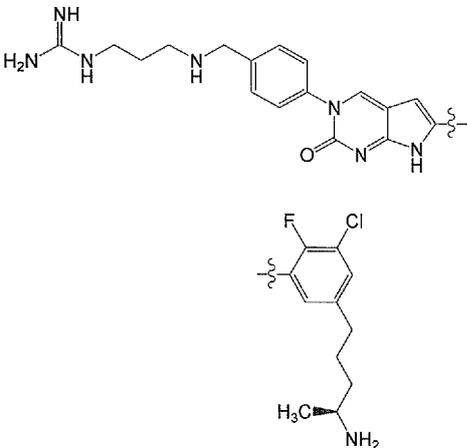
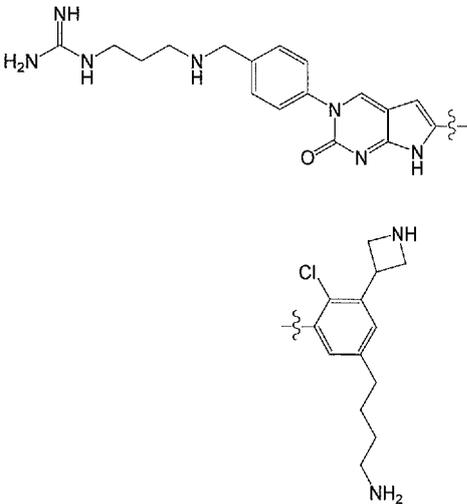
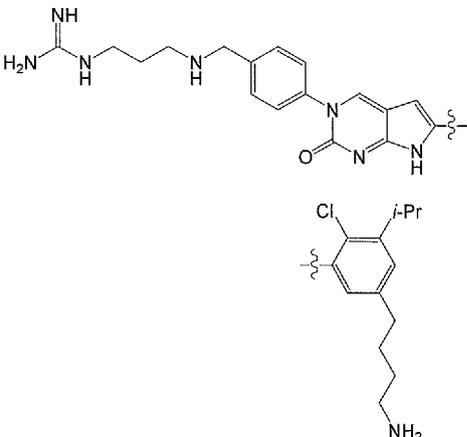
Comp. N.º	Estructura	CLEM
92		621,0
105		553,1
108		535,1

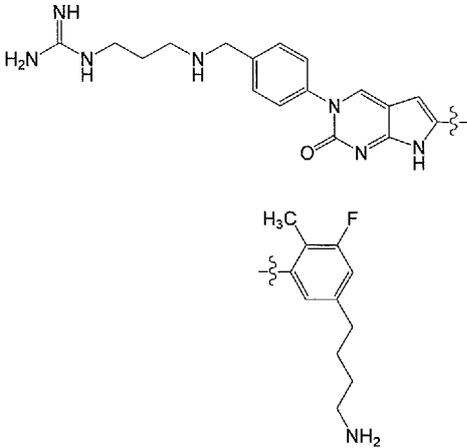
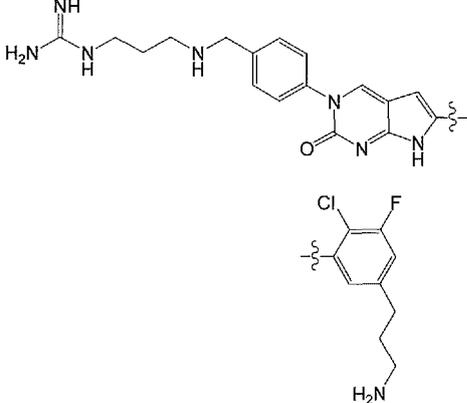
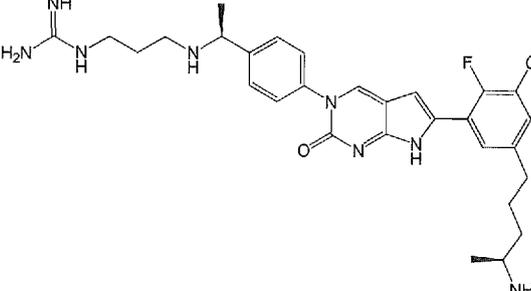
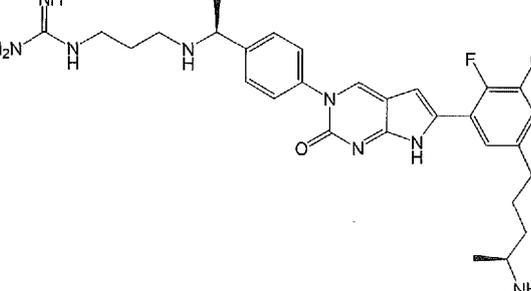
Comp. N.º	Estructura	CLEM
111		573,1
114		546,0
115		566,1

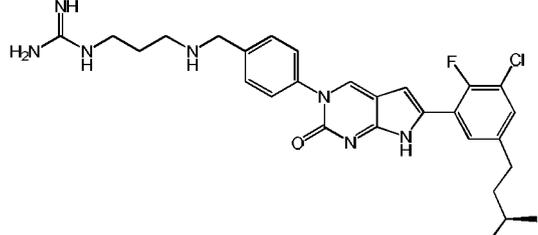
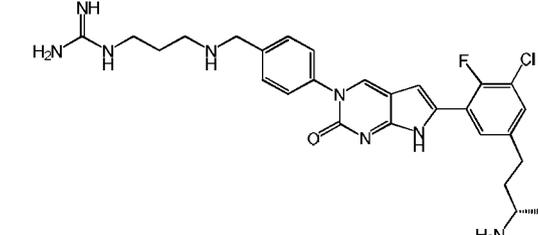
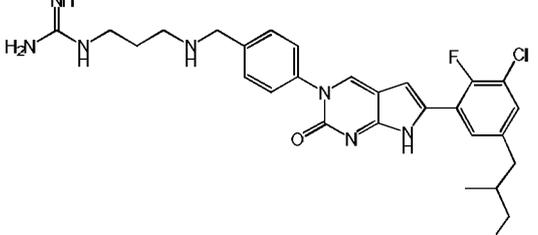
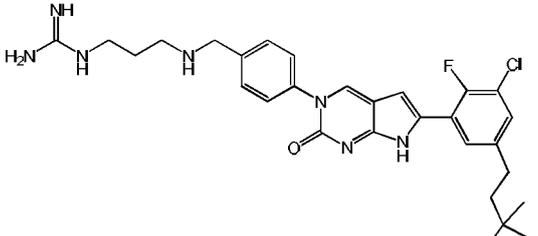
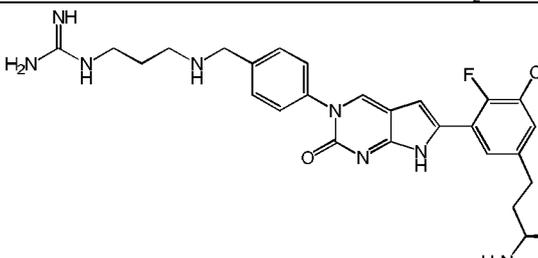
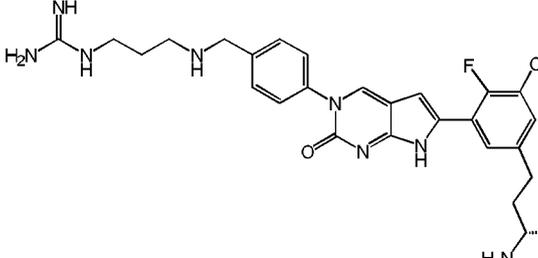
Comp. N.º	Estructura	CLEM
119		553,1
120		546,1
122		530,1

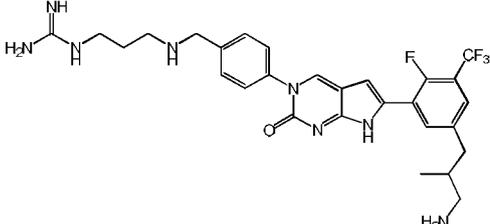
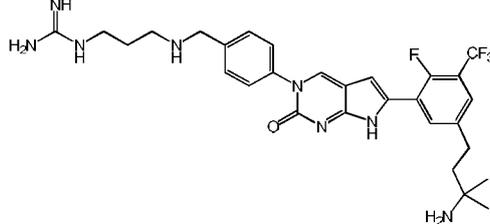
Comp. N.º	Estructura	CLEM
125		567,0
128		553,1
132		553,0

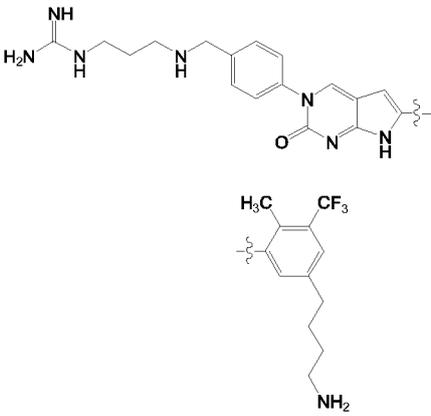
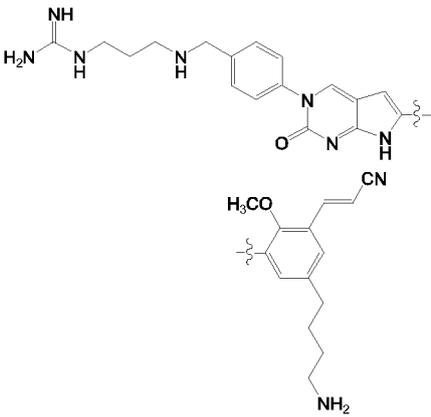
Comp. N.º	Estructura	CLEM
134		526,1
135		533,1
138		579,0

Comp. N.º	Estructura	CLEM
143		511,0
144		576,1
145		

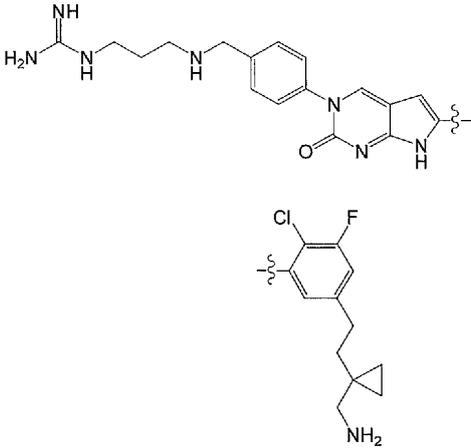
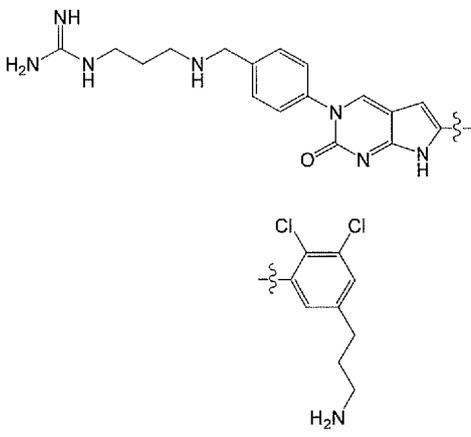
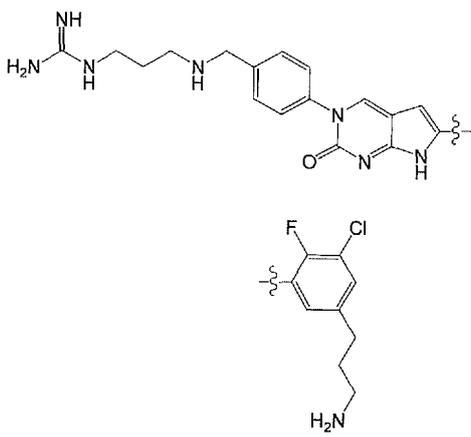
Comp. N.º	Estructura	CLEM
147		519,1
148		525,0
194		
195		

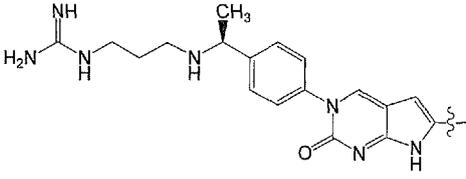
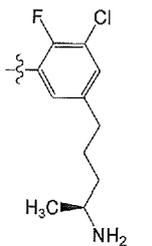
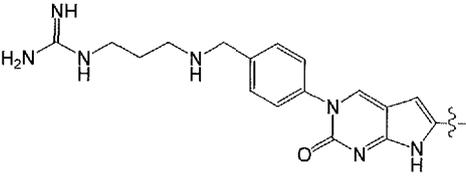
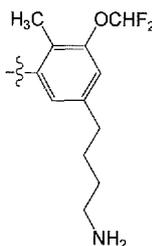
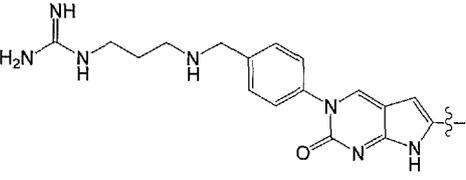
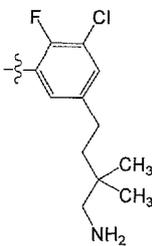
Comp. N.º	Estructura	CLEM
204		
205		
206		
207		
208		
209		

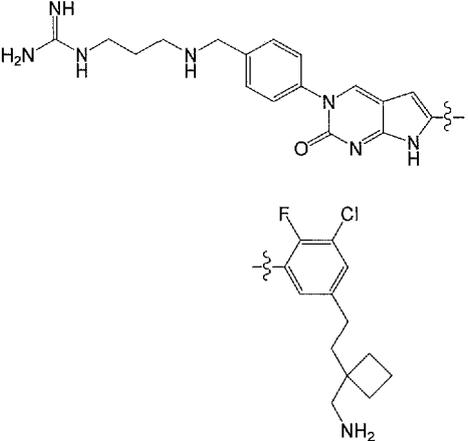
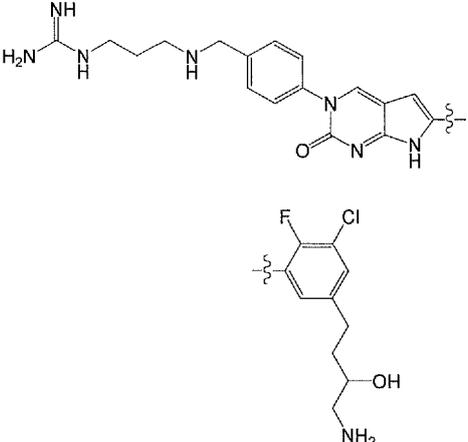
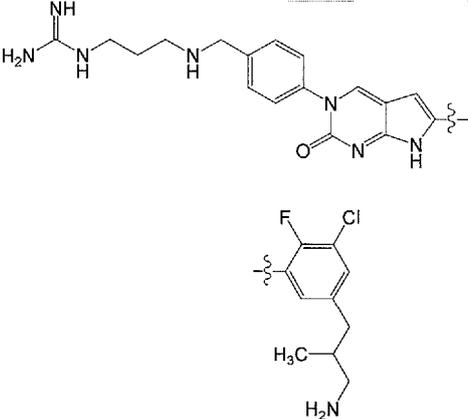
Comp. N.º	Estructura	CLEM
210		
211		

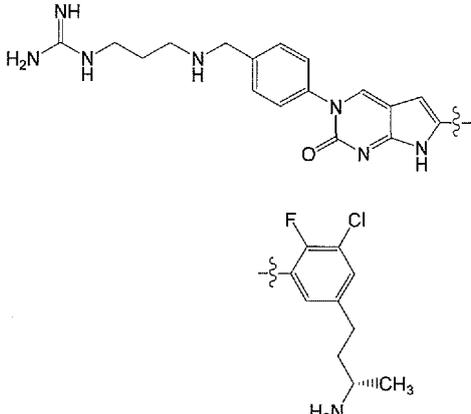
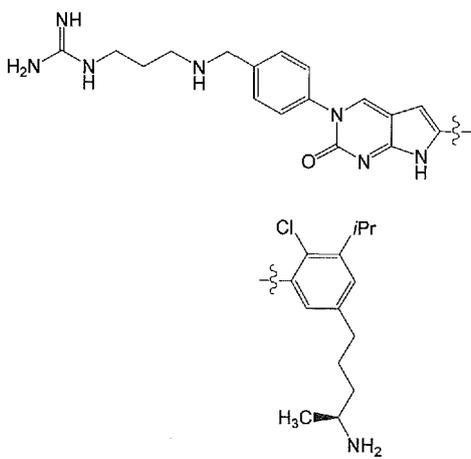
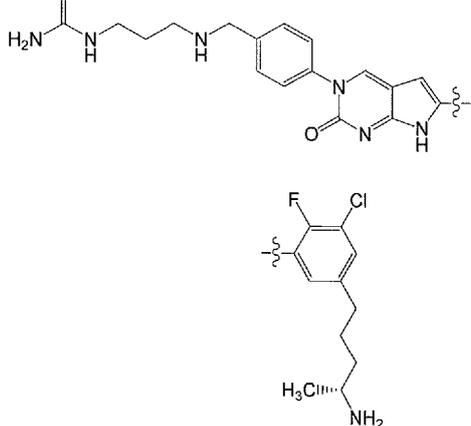
212		569,0
213		568,1

<p>214</p>		<p>587,1</p>
<p>217</p>		<p>549,1</p>
<p>218</p>		<p>573,0</p>

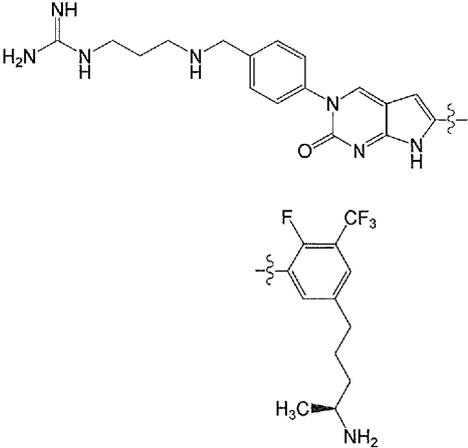
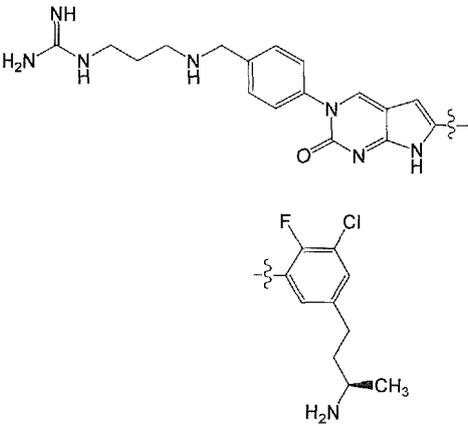
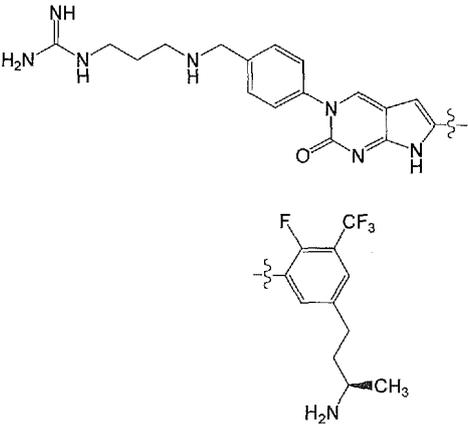
<p>223</p>		<p>565,0</p>
<p>224</p>		<p>541,0</p>
<p>228</p>		<p>525,0</p>

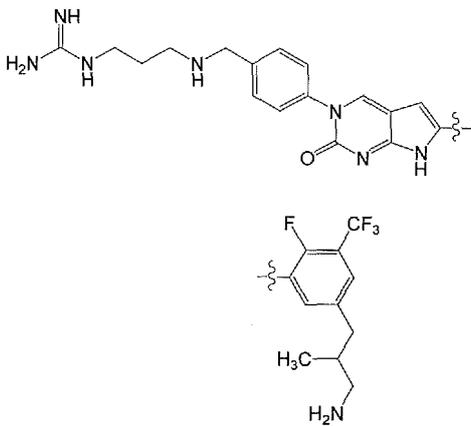
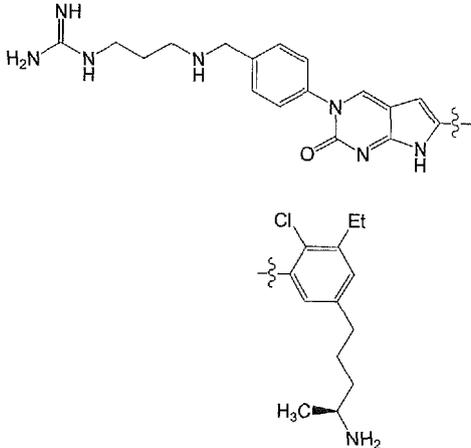
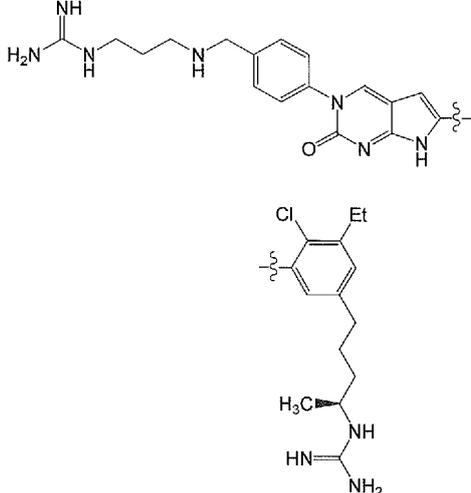
<p>234</p>	 	<p>567,2</p>
<p>237</p>	 	<p>567,1</p>
<p>243</p>	 	<p>567,0</p>

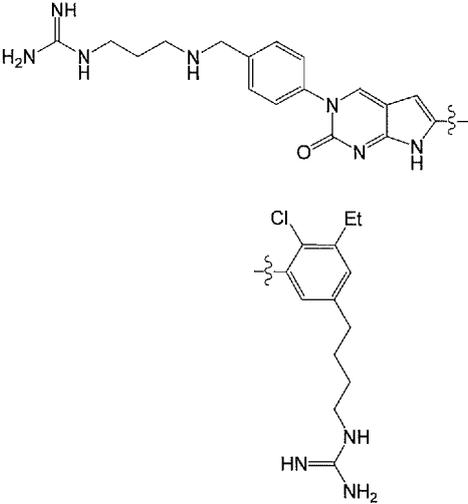
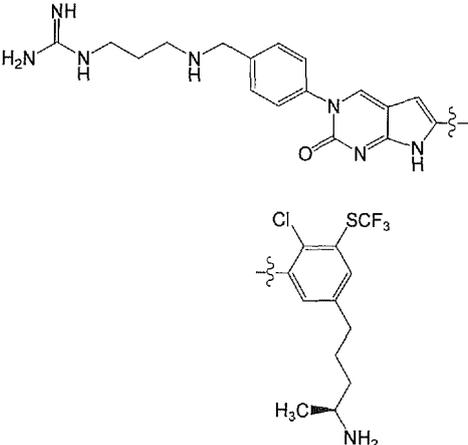
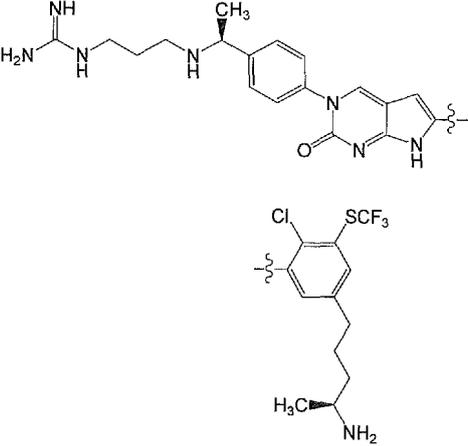
253		
254		
256		

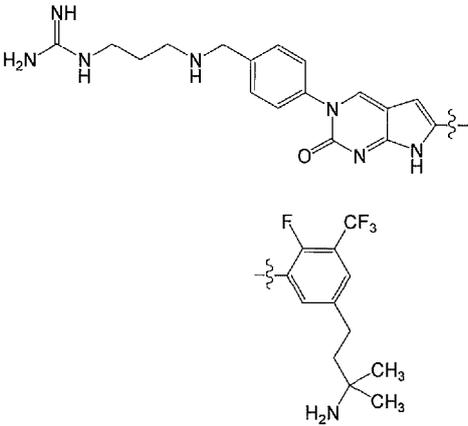
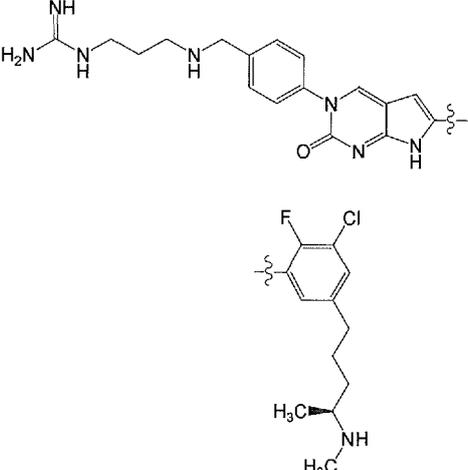
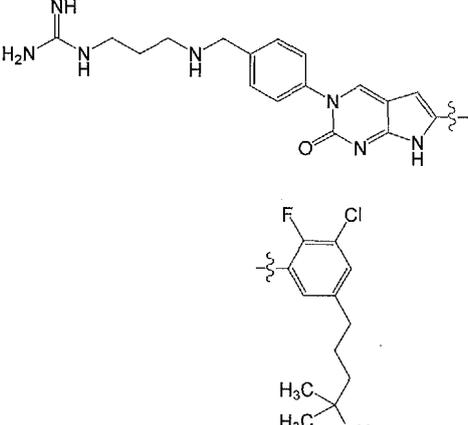
<p>257</p>		
<p>261</p>		<p>577,1</p>
<p>268</p>		<p>553,3</p>

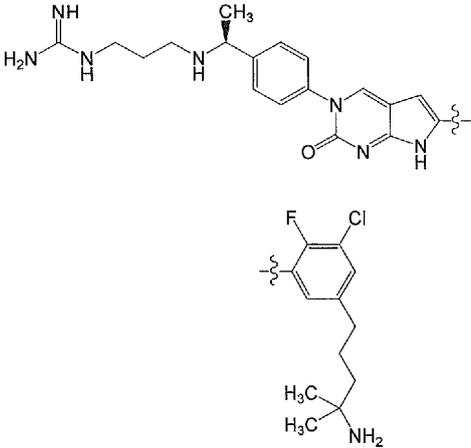
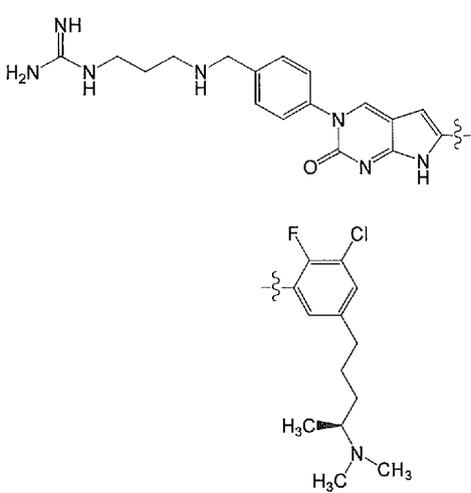
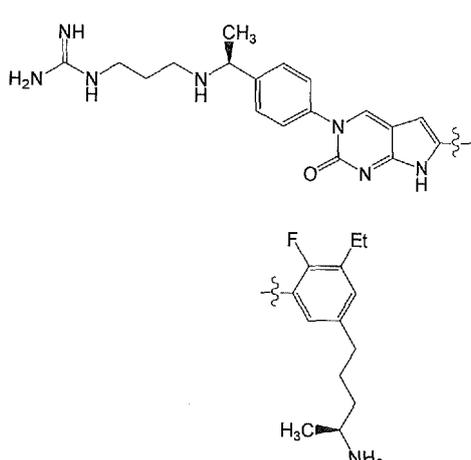
<p>269</p>		<p>567,3</p>
<p>272</p>		
<p>274</p>		<p>602,2</p>

275		588,2
278		
279		

<p>280</p>		
<p>283</p>		<p>563,1</p>
<p>284</p>		<p>605,1</p>

<p>285</p>		<p>591,1</p>
<p>288</p>		<p>635,2</p>
<p>289</p>		<p>649,1</p>

<p>291</p>		<p>553,1</p>
<p>292</p>		<p>567,2</p>
<p>295</p>		<p>567,1</p>

<p>296</p>		<p>581,1</p>
<p>298</p>		<p>581,1</p>
<p>300</p>		<p>561,4</p>

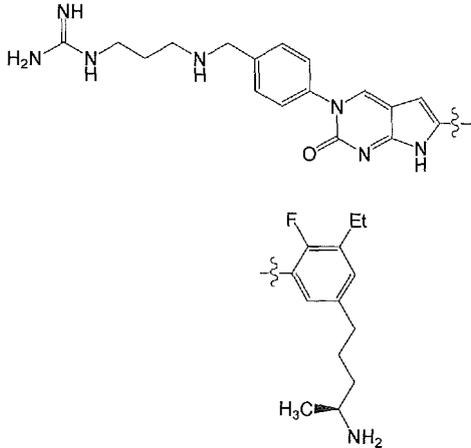
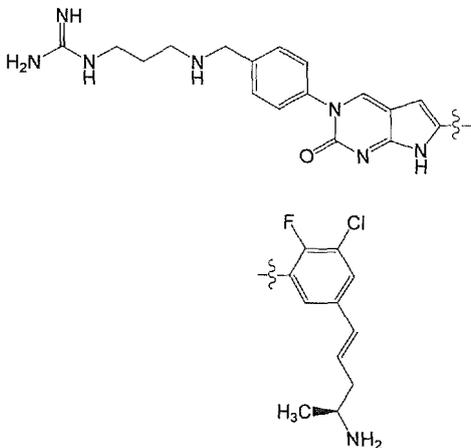
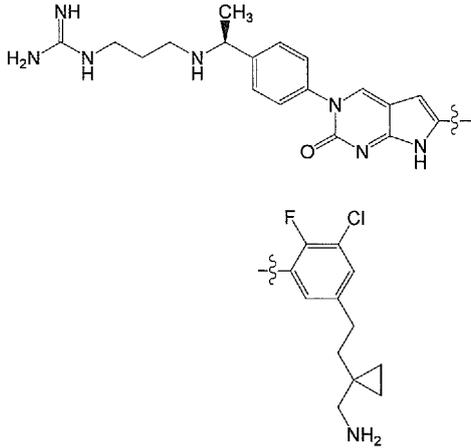
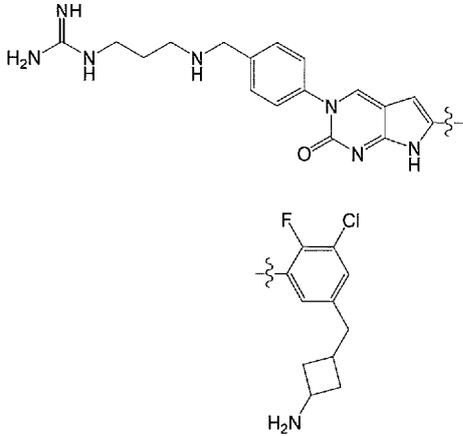
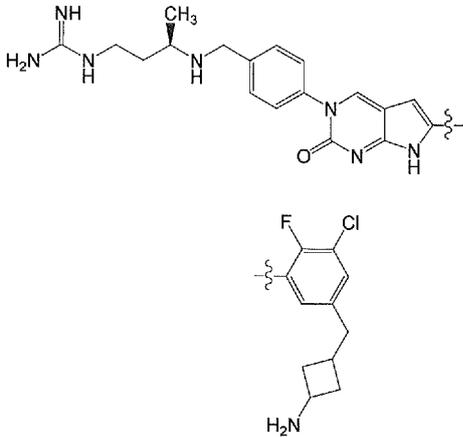
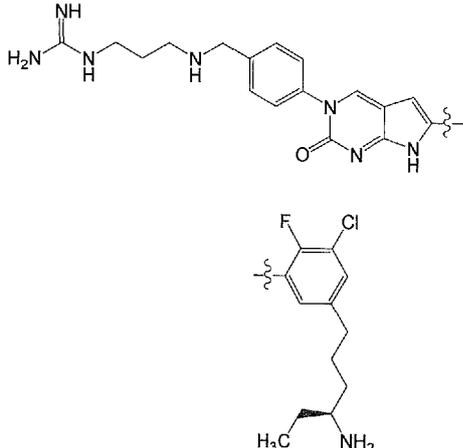
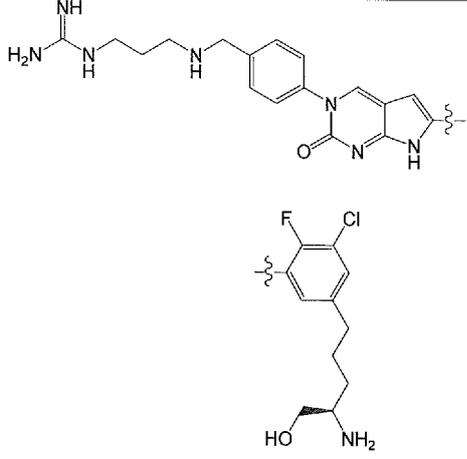
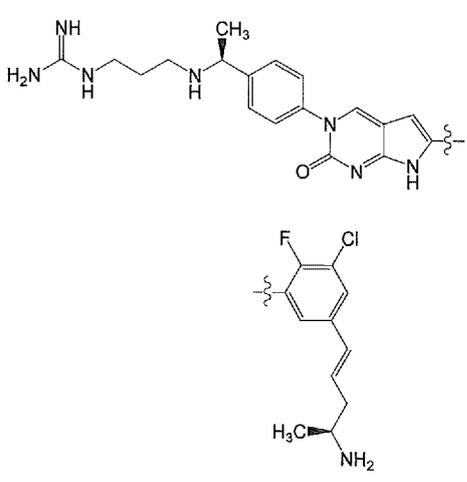
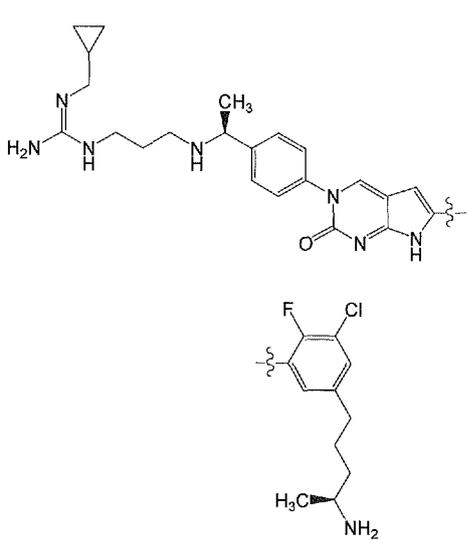
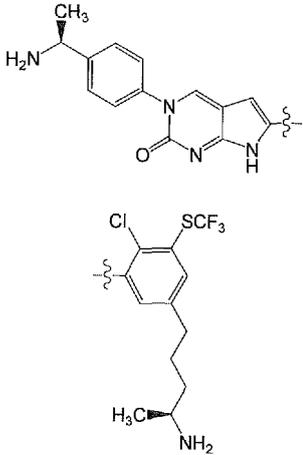
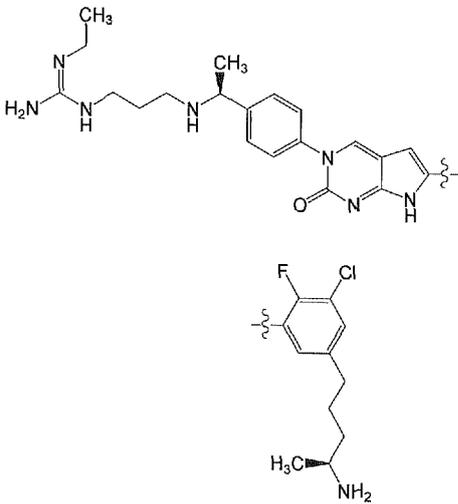
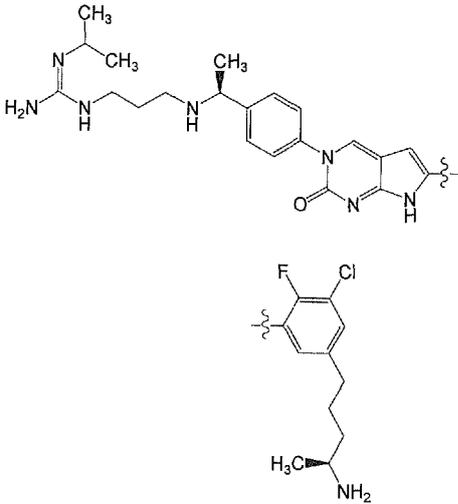
<p>301</p>		<p>547,1</p>
<p>312</p>		<p>551,1 (m/e)</p>
<p>320</p>		<p>579,3</p>

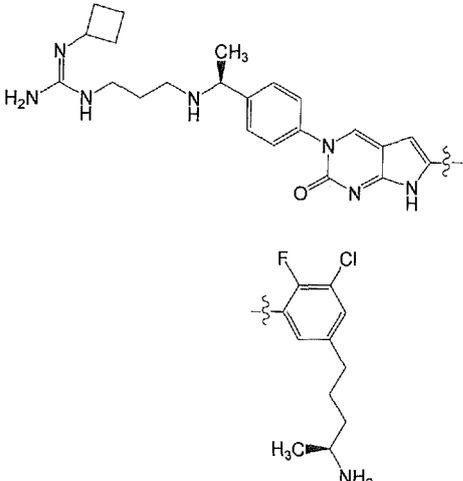
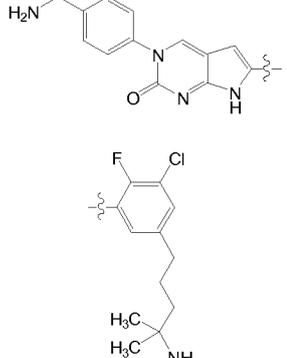
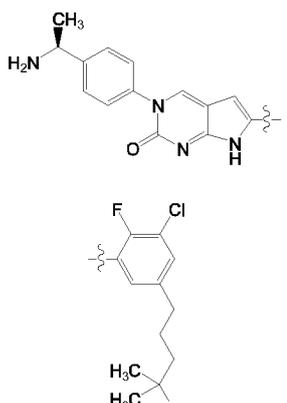
Tabla 2a

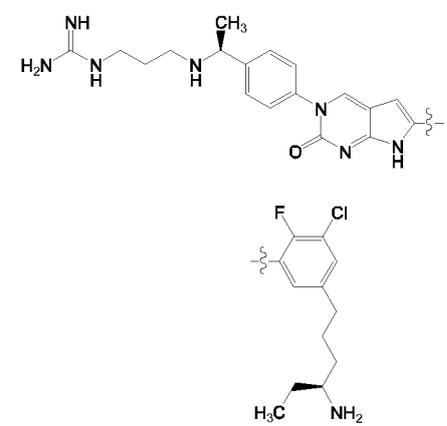
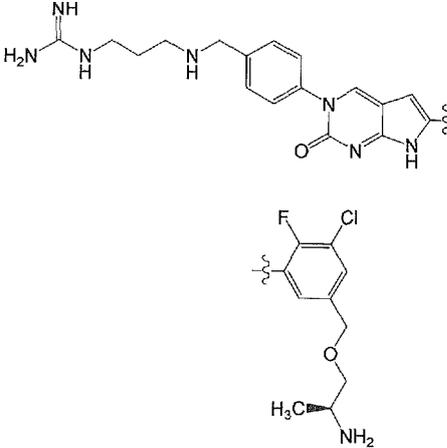
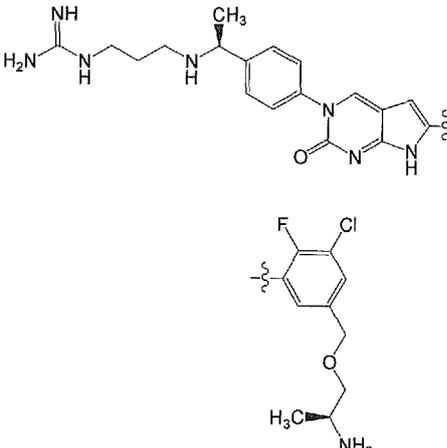
Comp. N.º	Estructura	CLEM
333		552,0
334		566,0
341		567,2

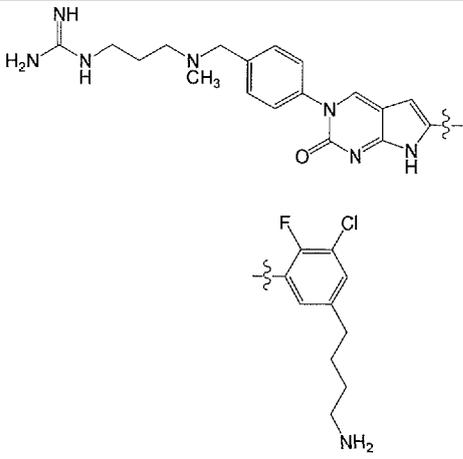
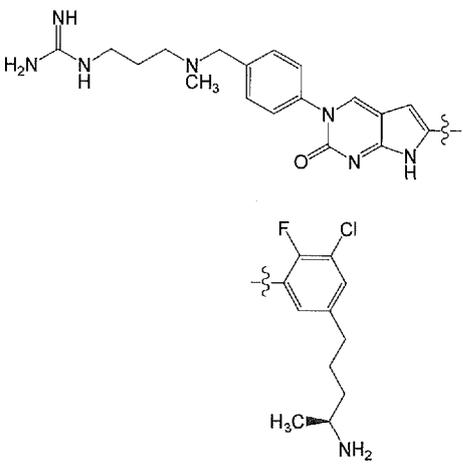
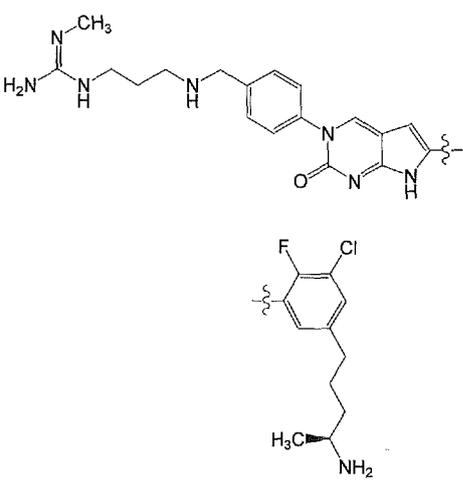
Comp. N.º	Estructura	CLEM
342		569,2
343		566,9
346		621,4

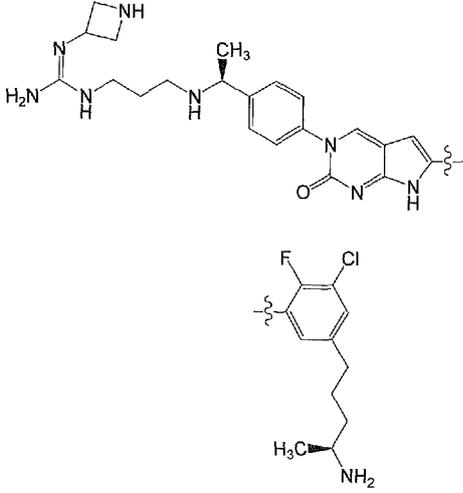
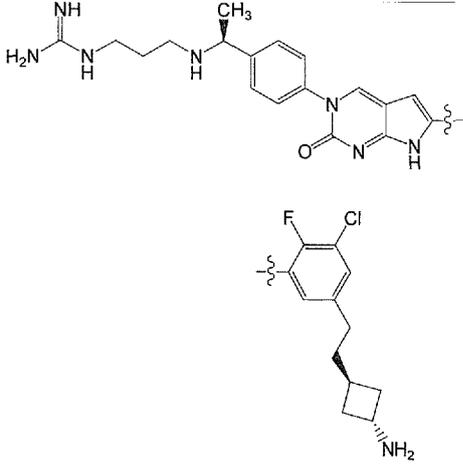
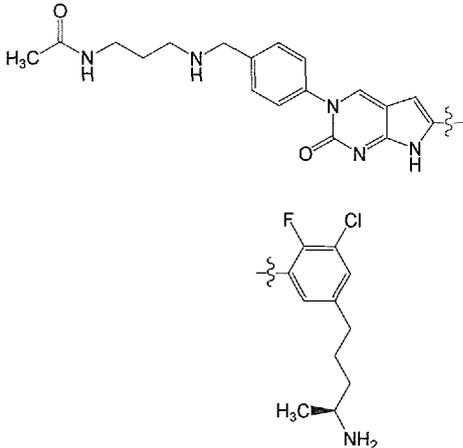


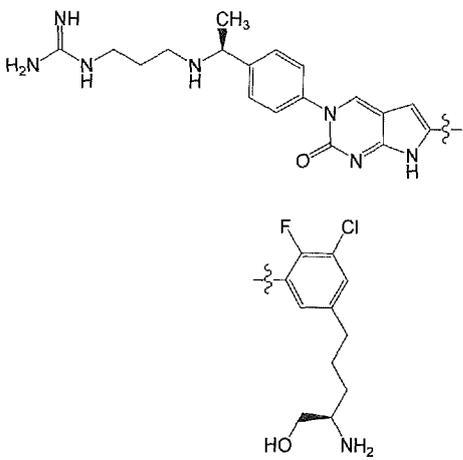
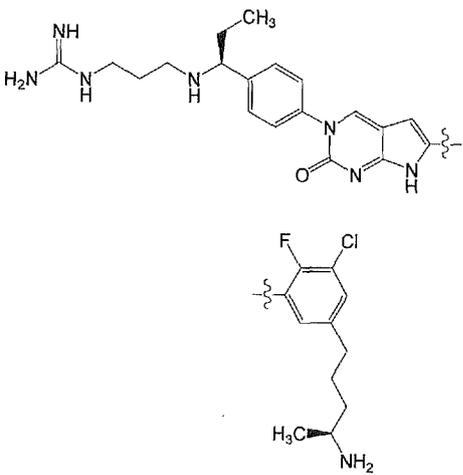
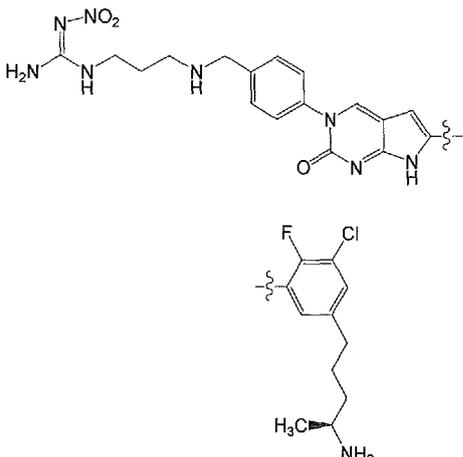
Comp. N.º	Estructura	CLEM
352		550,1
362		595,4
364		609,1

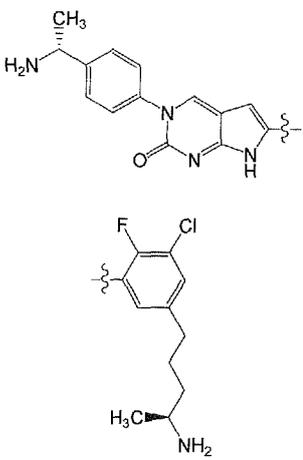
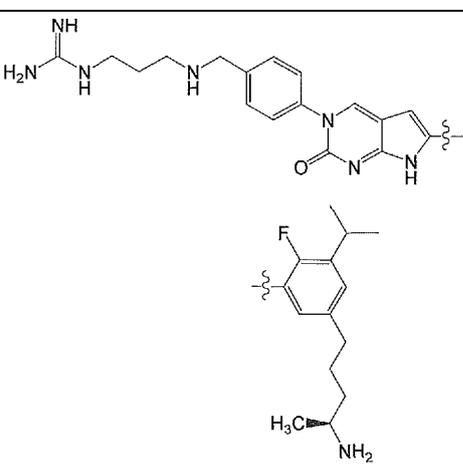
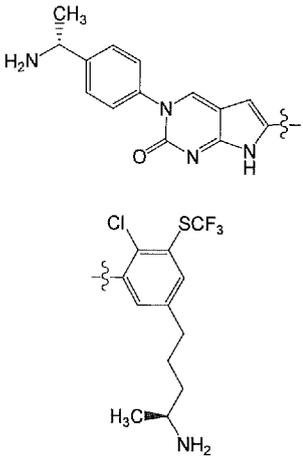
Comp. N.º	Estructura	CLEM
368		621,2
372		468,2
373		482,2

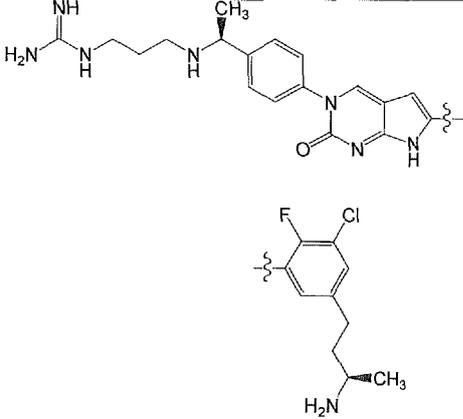
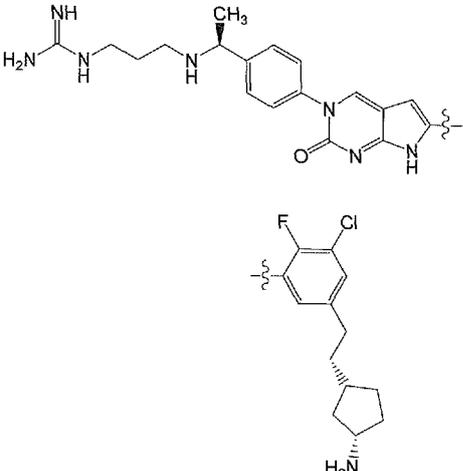
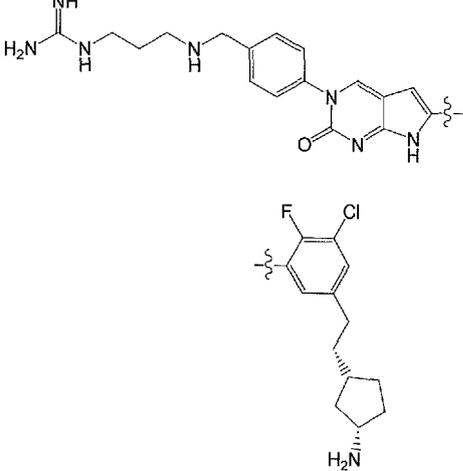
Comp. N.º	Estructura	CLEM
374		581,2
375		555,0
376		569,0

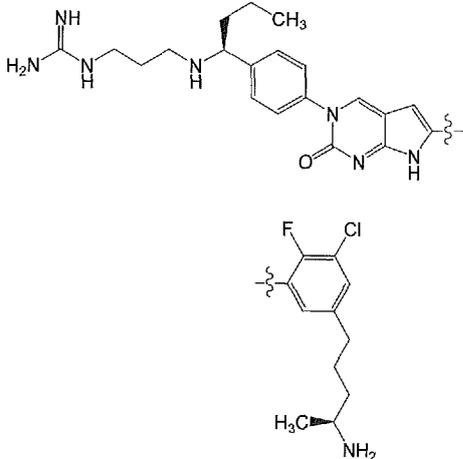
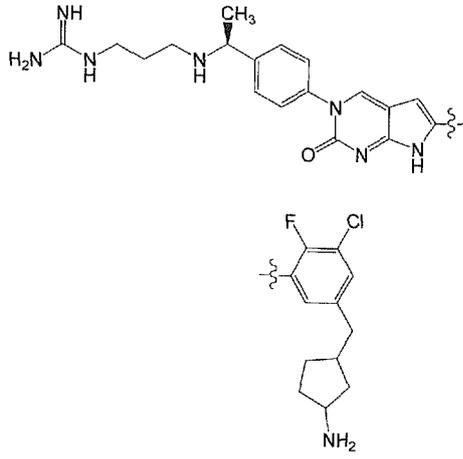
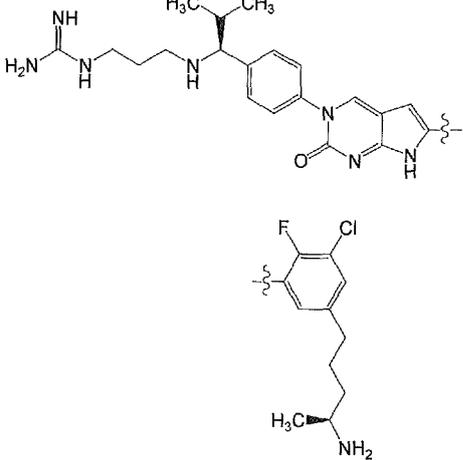
Comp. N.º	Estructura	CLEM
378		554,6
379		568,1
382		567,1

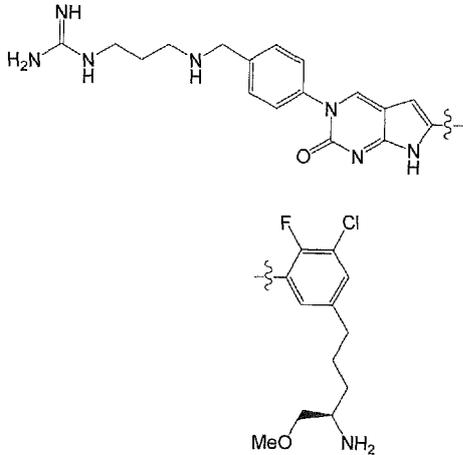
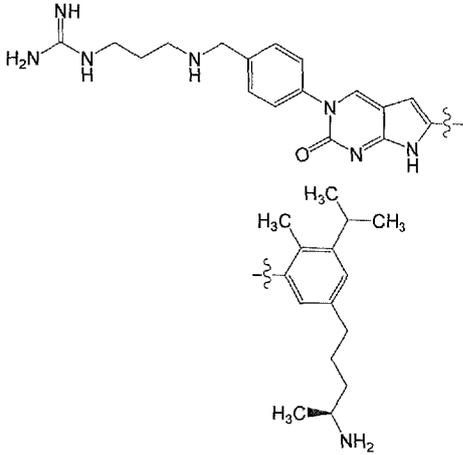
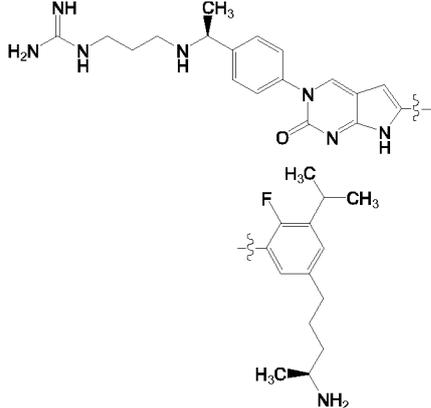
Comp. N.º	Estructura	CLEM
383		622,3
384		579,1
386		553,1

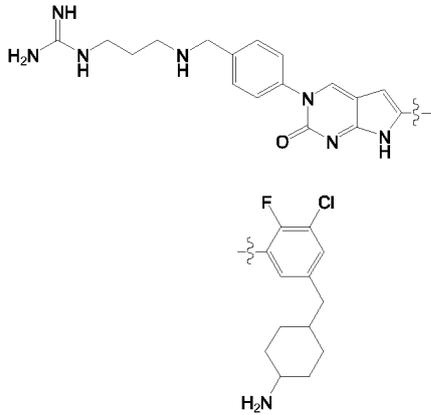
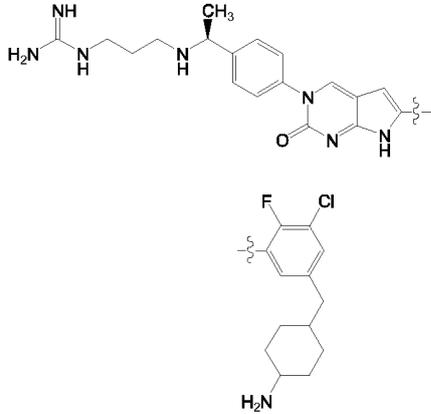
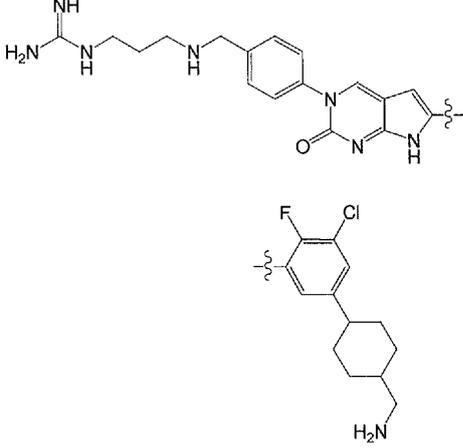
Comp. N.º	Estructura	CLEM
391	 <p>Chemical structure 391: A complex molecule consisting of a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group (C=O) and at the 4-position with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the para position with a propyl chain. The propyl chain is attached to a chiral carbon atom (marked with a wedge bond) that also bears a methyl group (CH<sub>3</sub>) and a secondary amine group (-NH-). This secondary amine is part of a longer chain that includes a primary amide group (-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>) and a hydroxyl group (-OH) on a chiral carbon atom (marked with a wedge bond). The benzimidazole ring also has a substituent 'S' at the 5-position.</p>	583,1
392	 <p>Chemical structure 392: Similar to structure 391, but the hydroxyl group (-OH) is replaced by a methyl group (H<sub>3</sub>C) on the chiral carbon atom.</p>	581,3
394	 <p>Chemical structure 394: Similar to structure 391, but the primary amide group (-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>) is replaced by a nitrosamide group (-NH-C(=N-NO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>).</p>	598,1

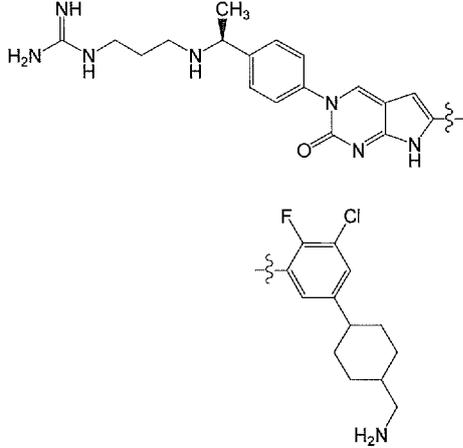
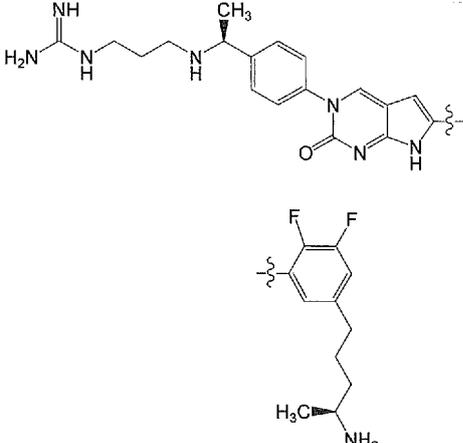
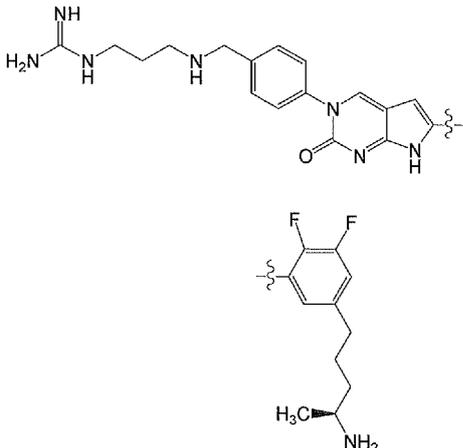
Comp. N.º	Estructura	CLEM
406	 <p>The structure of compound 406 consists of two main parts. The upper part is a benzimidazole ring system with a carbonyl group at the 2-position and a methylamino group (-NHCH<sub>3</sub>) at the 4-position. The 5-position of the benzimidazole is connected to a para-substituted benzene ring. The lower part is a 2-amino-3-methylbutyl chain, where the methyl group is on a wedge and the amino group is at the end. The benzene ring from the upper part is connected to the 2-position of this chain via a four-carbon linker.</p>	468,1
408	 <p>The structure of compound 408 features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at the 2-position and a guanidino group (-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>) at the 4-position. The 5-position of the benzimidazole is connected to a para-substituted benzene ring. The lower part is a 2-amino-3-methylbutyl chain, where the methyl group is on a wedge and the amino group is at the end. The benzene ring from the upper part is connected to the 2-position of this chain via a four-carbon linker.</p>	561,4
409	 <p>The structure of compound 409 is similar to compound 406, featuring a benzimidazole ring system with a carbonyl group at the 2-position and a methylamino group (-NHCH<sub>3</sub>) at the 4-position. The 5-position of the benzimidazole is connected to a para-substituted benzene ring. The lower part is a 2-amino-3-methylbutyl chain, where the methyl group is on a wedge and the amino group is at the end. The benzene ring from the upper part is connected to the 2-position of this chain via a four-carbon linker. In this version, the benzene ring has a chlorine atom and a trifluoromethyl group (-SCF<sub>3</sub>) at the 3-position.</p>	550,0

Comp. N.º	Estructura	CLEM
411		553,1
413		593,1
414		579,1

Comp. N.º	Estructura	CLEM
415		595,1
421		579,2
433		595,2

Comp. N.º	Estructura	CLEM
445	 <p>Chemical structure of compound 445. It features a central benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a 4-aminophenyl group at position 1. The 4-aminophenyl group is connected via a methylene bridge to a secondary amine, which is further connected to a primary amine. This primary amine is part of a guanidine-like group (H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-). The benzimidazole ring has a substituent at position 5. A separate fragment shows a benzene ring with a chlorine atom at position 1 and a fluorine atom at position 2, with a substituent at position 4. This benzene ring is connected via a propyl chain to a chiral center (wedge bond) that is also bonded to a methoxy group (MeO) and an amino group (NH<sub>2</sub>).</p>	583,1
446	 <p>Chemical structure of compound 446. It features a central benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a 4-aminophenyl group at position 1. The 4-aminophenyl group is connected via a methylene bridge to a secondary amine, which is further connected to a primary amine. This primary amine is part of a guanidine-like group (H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-). The benzimidazole ring has a substituent at position 5. A separate fragment shows a benzene ring with a methyl group at position 1 and another methyl group at position 2, with a substituent at position 4. This benzene ring is connected via a propyl chain to a chiral center (wedge bond) that is also bonded to another methyl group (H<sub>3</sub>C) and an amino group (NH<sub>2</sub>).</p>	557,1
447	 <p>Chemical structure of compound 447. It features a central benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a 4-aminophenyl group at position 1. The 4-aminophenyl group is connected via a methylene bridge to a secondary amine, which is further connected to a primary amine. This primary amine is part of a guanidine-like group (H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-). The benzimidazole ring has a substituent at position 5. A separate fragment shows a benzene ring with a fluorine atom at position 1 and a methyl group at position 2, with a substituent at position 4. This benzene ring is connected via a propyl chain to a chiral center (wedge bond) that is also bonded to another methyl group (H<sub>3</sub>C) and an amino group (NH<sub>2</sub>).</p>	575,1

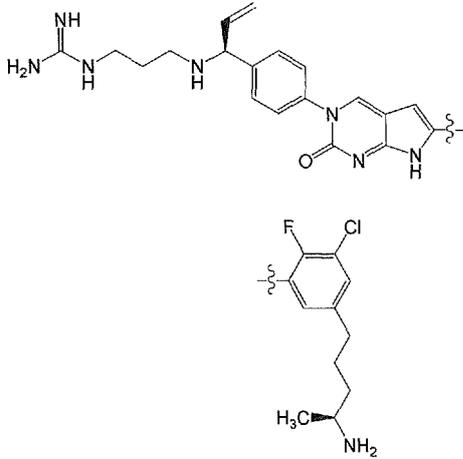
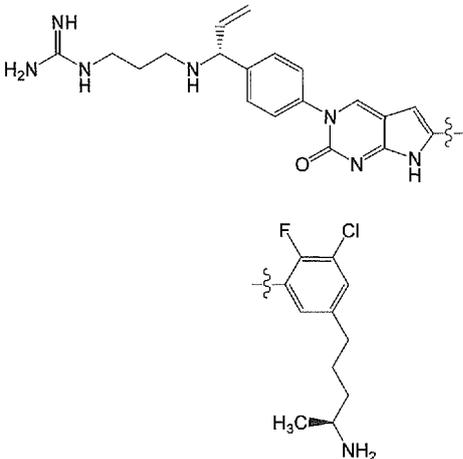
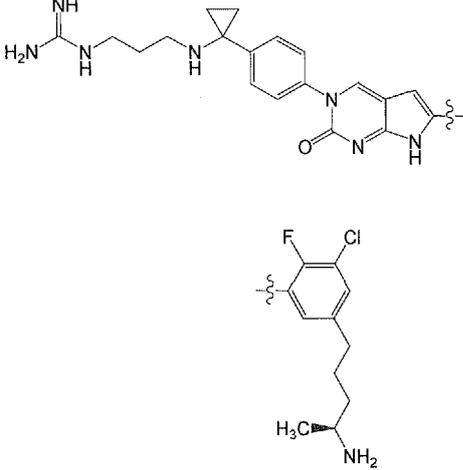
Comp. N.º	Estructura	CLEM
448		579,2
449		593,0
450		579,0

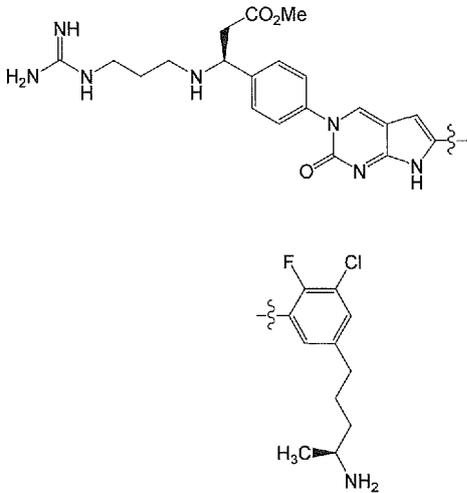
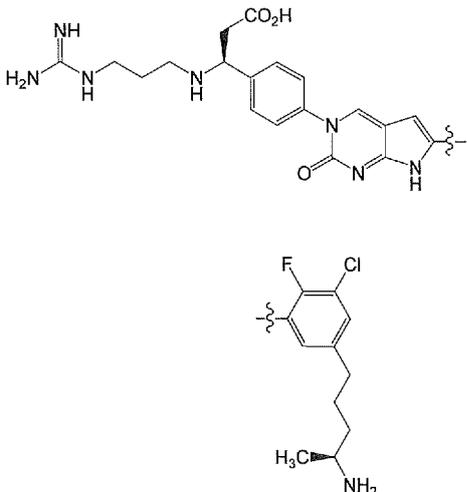
Comp. N.º	Estructura	CLEM
451		593,0
462		551,1
463		537,0

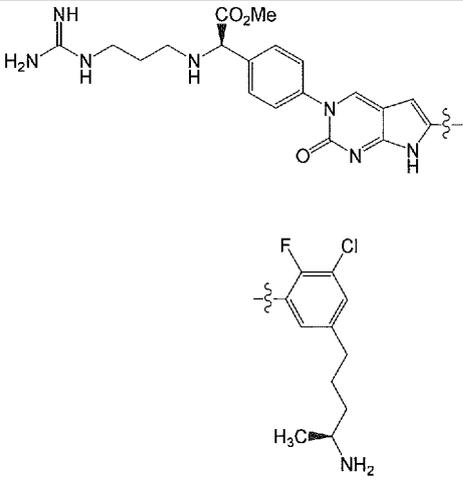
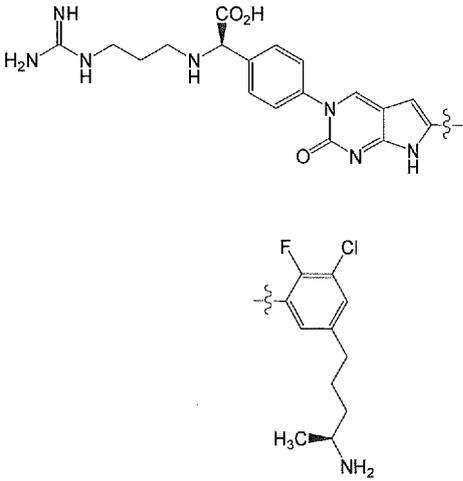
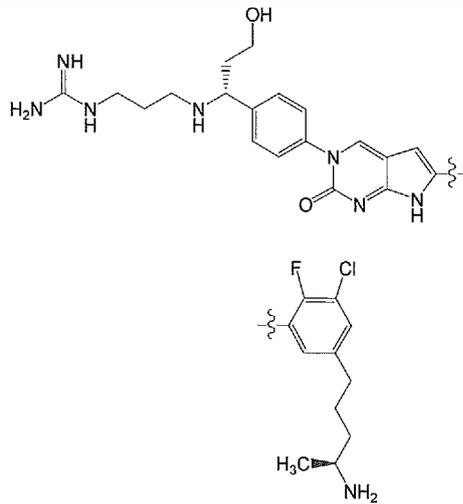
Comp. N.º	Estructura	CLEM
467		529,1
468		543,1

Tabla 2aa

Comp. N.º	Estructura	CLEM
472		593,1

Comp. N.º	Estructura	CLEM
475		579,1
481		579,1
486		579,1

Comp. N.º	Estructura	CLEM
487	 <p>The structure of compound 487 consists of three main fragments. The top fragment is a guanidine group (H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH-) connected to a propyl chain, which is further connected to a secondary amine (-NH-). This secondary amine is attached to a chiral center (wedge bond) that is also bonded to a methyl ester group (-CO<sub>2</sub>Me) and a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring is connected to the N1 position of a pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1H)-one heterocyclic system. The bottom fragment is a 2-chloro-3-fluorophenyl ring with a propyl chain extending from its para position. This propyl chain is attached to a chiral center (wedge bond) that is also bonded to a methyl group (-H<sub>3</sub>C) and an amino group (-NH<sub>2</sub>).</p>	625,1
489	 <p>The structure of compound 489 is identical to compound 487, but the methyl ester group (-CO<sub>2</sub>Me) is replaced by a carboxylic acid group (-CO<sub>2</sub>H).</p>	611,1

Comp. N.º	Estructura	CLEM
494		611,1
495		597,0
506		597,1

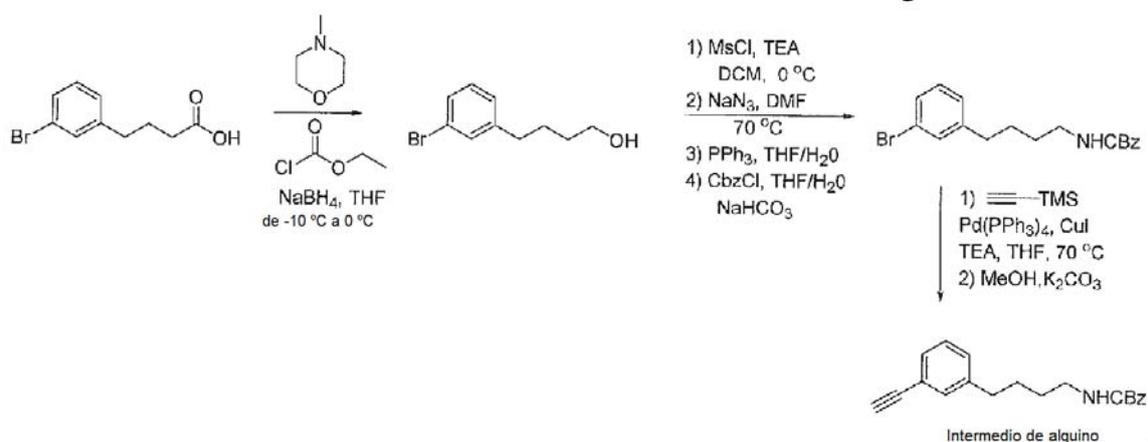
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando técnicas químicas sintéticas bien conocidas para los expertos en la materia.

### Ejemplos

5

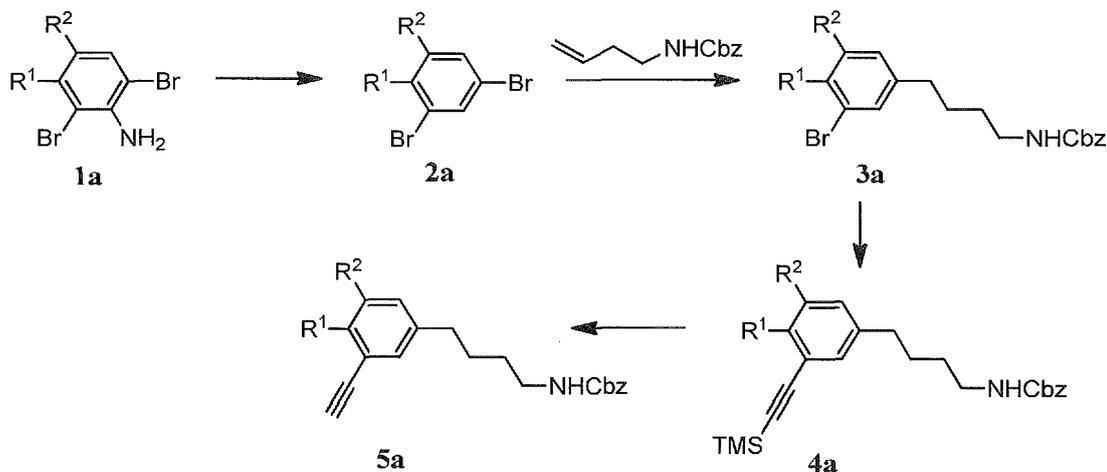
#### Ejemplo 1 Síntesis de Intermedio de alquino

El intermedio de alquino puede sintetizarse generalmente de acuerdo con el esquema:



10

#### Ejemplo 2 Síntesis de Compuesto de Pirrolocitosinas 37 (R<sup>1</sup>=Cl, R<sup>2</sup>=F) y Compuesto 91 (R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=Cl)



15

Los Compuestos 37 y 91 pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema. El Compuesto 37 puede sintetizarse de acuerdo con los procedimientos detallados más adelante. Pueden usarse procedimientos similares para sintetizar el compuesto 91. Las variables R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en el esquemas no son las mismas que en las reivindicaciones, (en el Esquema, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados asignados en las reivindicaciones en relación a Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup>, respectivamente) y se usan en este esquema para los propósitos de este ejemplo particular.

20

#### Síntesis del Compuesto 31 a partir de 1,5-dibromo-2-cloro-3-fluoro-benceno (2a) (Referencia):

Una solución de 2,6-dibromo-3-cloro-4-fluoro-fenilamina (1a, 4,85 g, 16 mmol, 1 equiv.) en DMF (20 ml) se añadió a una solución de isoamilnitrito (3,46 ml, 25,6 mmol, 1,6 equiv.) en DMF (12 ml) a 70 °C. La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h antes de enfriarse a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa 1 N de NaOH (150 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). El extracto de EtOAc se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano) para dar el producto deseado 2a en forma de un aceite incoloro (3,70 g, 80 %).

30

Síntesis de éster bencílico del ácido [4-(3-bromo-4-cloro-5-fluoro-fenil)-butil]-carbámico (3a):

Una solución de éster bencílico del ácido but-3-enil-carbámico (5,00 g, 24,36 mmol, 1 equiv.) en tolueno anhidro (60 ml) se enfrió en una atmósfera de argón a 0-5 °C. Se añadió gota a gota 9-BBN (0,50 M, solución en THF; 54,6 ml, 26,80 mmol, 1,1 equiv.) y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Después de 24 h, la solución resultante se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla de 2a (7,03 g, 24,36 mmol, 1 equiv.), NaOH 1 N/H<sub>2</sub>O (40 ml, 40 mmol, 1,6 equiv.) y tolueno (20 ml). Después, la mezcla se desgasificó con argón y se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,13 g, 0,98 mmol, 0,04 equiv.). La mezcla se agitó rápidamente en una atmósfera de argón a 60 °C durante 24 h, antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc (150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en Heptano) para proporcionar 3a en forma de un aceite incoloro (3,54 g, 35 %).

Síntesis de éster bencílico del ácido [4-(4-cloro-3-fluoro-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-butil]-carbámico (4a):

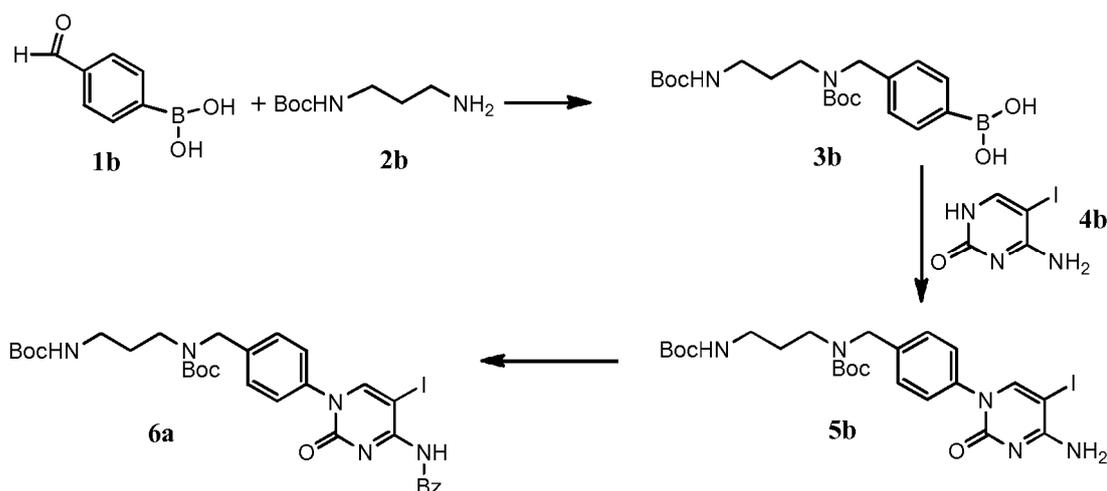
Una mezcla de 3a (4,78 g, 11,51 mmol, 1 equiv.), CuI (175 mg, 0,92 mmol, 0,08 equiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (323 mg, 0,46 mmol, 0,04 equiv.) y DMF (30 ml) se desgasificó. Se añadió trimetilsililacetileno (4,23 ml, 21,02 mmol, 2 equiv.) en una atmósfera de argón, seguido de Et<sub>3</sub>N (4,81 ml, 34,53 mmol, 3 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con salmuera (150 ml x 2 que contenía 15 ml de NH<sub>4</sub>OH al 28 %). La solución de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 %, EtOAc en heptano) para proporcionar 4a (4,50 g, 90 %).

Síntesis de éster bencílico del ácido [4-(4-cloro-3-etinil-5-fluoro-fenil)-butil]-carbámico (5a):

Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 g, 20 mmol, 2 equiv.) a una solución de 4a (4,50 g, 10,36 mmol, 1 equiv.) en MeOH desgasificado (200 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de concentración. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa de EtOAc se separó y se lavó adicionalmente con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 %, EtOAc en heptano) para proporcionar 5a en forma de un aceite incoloro (3,60 g, 96 %).

Síntesis de 6a:

El Intermedio 6a puede sintetizarse generalmente de acuerdo con el esquema:

Síntesis del compuesto 3b:

El Compuesto 2b (65,0 g, 373 mmol) se disolvió en etanol (150 ml). El matraz se purgó con argón. Después, se añadió el Compuesto 1b (55,93 g, 373 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la solución de reacción se añadió mediante un embudo de adición, durante 20 minutos, a una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (14,18 g, 373 mmol) en tolueno (150 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió HCl 1 N (750 ml) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (205,9 g, 1,49 mol), Boc<sub>2</sub>O (81,41 g, 373 mmol) y THF (200 ml) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La solución de reacción se repartió entre EtOAc y 1:1 de salmuera/H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (500 ml); se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combi Flash, en 3 porciones, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (119,43 g, 78 %); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s a, 18H), 1,63 (m, 2H), 2,95-3,30 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 5,93 (sa, 1H), 7,22 (sa, 1H), 7,34 (sa, 1H), 7,78 (d: 8 Hz, 1H), 8,19 (d: 8 Hz, 1H).

5

Síntesis del compuesto 5b:

A una mezcla del compuesto 3b (42,28 g, 103,5 mmol) y el compuesto 4b (24,54 g, 103,5 mmol) se añadieron MeOH (3 l) y  $\text{H}_2\text{O}$  (750 ml). La mezcla se agitó vigorosamente abierta al aire, a temperatura ambiente, durante 30 min. Después, se añadió  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (20,67 g, 103,5 mmol), seguido de TMEDA (18,63 ml, 124,3 mmol). La solución se agitó abierta al aire, a temperatura ambiente, durante 5 h. Una vez que se completó la reacción, la solución se concentró a 0,7 l, y después se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 20 %/ $\text{H}_2\text{O}$  saturado con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 ml). La capa acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml, 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combi Flash: A:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; B: 15:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$  2 N/MeOH, 0-100 % de B durante 85 min (dos columnas de 330 g). Esto dio el producto en forma de un sólido de color blanco (35,52 g, 58 %); CLEM (IEN):  $m/e$  600 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

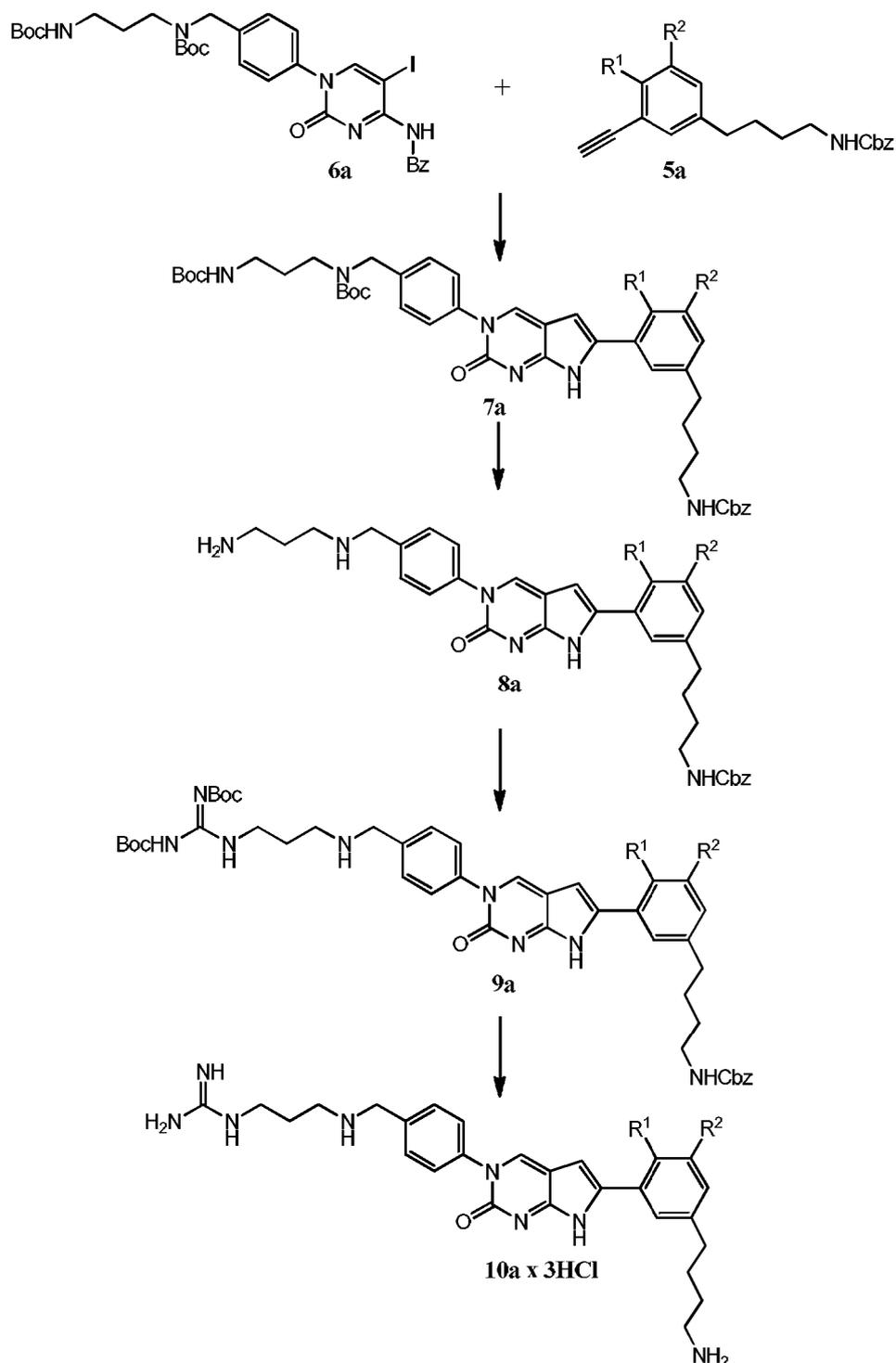
15

Síntesis del compuesto 6a:

El Compuesto 5b (10,0 g, 16,68 mmol) se disolvió en THF (40 ml). El matraz se purgó con argón. Después, se añadió piridina (40 ml), seguido de  $\text{BzCl}$  (3,10 ml, 26,69 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 3 h. Se añadió MeOH (4 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se repartió entre EtOAc (200 ml), heptano (100 ml) y  $\text{KHCO}_3$  al 5 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (100 ml, 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{KHCO}_3$  al 5 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml); se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combi Flash: EtOAc al 0-100 %/heptano, durante 55 min (columna de 330 g). El producto se obtuvo en forma de un polvo blanquecino (9,81 g, 84 %); CLEM (IEN):  $m/e$  704 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

25



#### Síntesis de 7a:

- 5 La pirrolocitosina 7a se preparó a partir del acoplamiento del intermedio común 6a y el alquino 5a de acuerdo con el procedimiento que describe este tipo de reacción. Por ejemplo: el compuesto 6a (1 equiv.) y el compuesto 5a (1 equiv.) se pusieron en un recipiente a presión y se añadió DMF anhidra. La solución se purgó con argón y después se añadieron CuI (0,1 equiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 equiv.) y Et<sub>3</sub>N (6 equiv.), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 22 °C, durante 15 min. Posteriormente, la temperatura se elevó a 80-85 °C y la mezcla se agitó durante 14 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió MeOH, el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat./H<sub>2</sub>O y EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando (NH<sub>3</sub>
- 10

2,5 M/MeOH) al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Partiendo de 360 mg de 5a, se obtuvieron 600 mg del compuesto deseado 7a en forma de un sólido de color naranja-pardo (72 %); CLEM (IEN) m/e 813,2 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Síntesis de 8a:

5 La desprotección de Boc de 7a (0,60 g, 0,72 mmol) se completó con 8 ml de HCl 6 N en 25 ml de EtOH a 60 °C (2 h). Tras la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/e 613,0 (M+1)<sup>+</sup>.

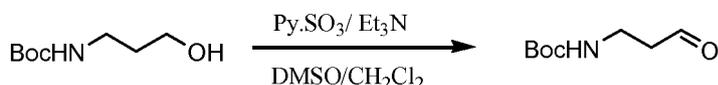
#### 10 Síntesis de 9a:

La formación de guanidina se realizó disolviendo 8a en 5:1 de DMF/MeOH (0,1 M) a ta. Después de tratar con diisopropiletilamina (8 equiv.), se añadió *N,N*-bis-boc-guanilpirrazol (1,3 equiv.) en forma de un sólido. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, y una vez completada, los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. Se usó 9a en bruto sin purificación adicional.

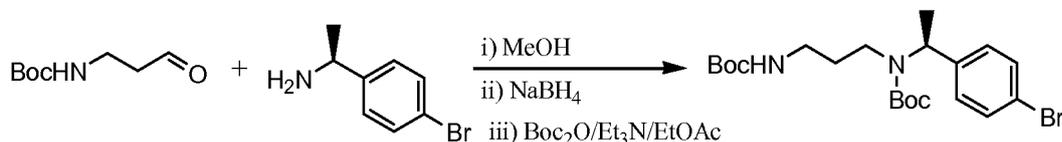
#### Síntesis de 10a:

20 En una atmósfera de argón, se disolvió la guanidina 9a totalmente protegida (0,60-0,80 mmol) en 25 ml de ácido trifluoroacético. Se añadió gota a gota tianisol (0,5 ml) y la solución se agitó a ta durante 4 h. Después de que se completara, el disolvente se evaporó, proporcionando un aceite. Se añadió éter dietílico y la capa líquida que contenía la mayoría del tianisol residual se decantó. Después, se disolvió 10a en bruto en [(MeOH al 20 % - H<sub>2</sub>O al 80 %) + TFA al 0,15 %] (10 ml). Se inyectó una alícuota (10 ml) en una unidad de HPLC prep C18, Dynamax 41,4 mm (protector+columna), que se eluyó con un gradiente de disolventes del 20 % - 80 % (MeOH/H<sub>2</sub>O + TFA al 0,15 %), durante 45 min. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron con EtOH a sequedad. Esta muestra se trató con HCl 1 N/H<sub>2</sub>O (5 ml) y EtOH (70 ml), y se concentró. Esta operación se repitió; el sólido así obtenido se liofilizó en H<sub>2</sub>O-MeCN (4:1), proporcionando el compuesto 10a en forma de un polvo de color amarillo (250 mg); CLEM (IEN) m/e 539,0 (M+1)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,50-1,60 (m, 4H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz 1H), 7,18 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,48 (s, 1H).

#### Ejemplo 3: Síntesis de un intermedio del Fragmento A metilado bencílico

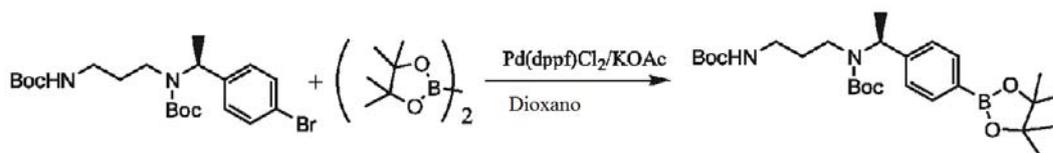


40 Se añadió complejo de piridina y trióxido de azufre (20 g, 125 mmol, 2,5 equiv.) a una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroxi-propil)-carbámico (8,75 g, 50 mmol, 1 equiv.), Et<sub>3</sub>N (17,67 g, 175 mmol, 2,5 equiv.), DMSO (25 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó continuamente durante 3 h. Después de concentración, el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el aldehído deseado en forma de un aceite incoloro (8,60 g, 99 %).

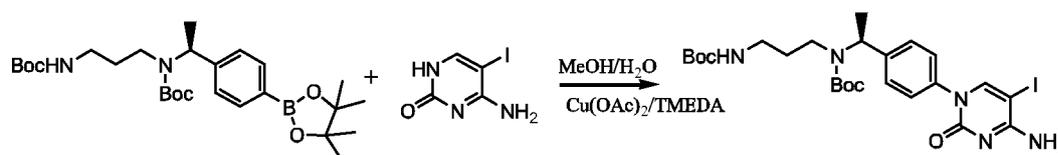


50 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (3-oxo-propil)-carbámico (8,94 g, 51,7 mmol, 1 equiv.), (S)-(-)-1-(4-bromo-fenil)-etilamina (10,33 g, 51,7 mmol, 1,0 equiv.) y MeOH (50 ml) se agitó a TA durante 18 h. Se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (1,98 mg, 52,1 mmol, 1,01 equiv.) a la solución anterior. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h, se añadió más cantidad de éster *terc*-butílico del ácido (3-oxo-propil)-carbámico (0,8 g, 4,6 mmol) y se agitó durante 2 h. Se añadió más cantidad de NaBH<sub>4</sub> (0,21 g, 5,53 mmol) y se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc (120 ml) y se lavó con NaOH 1 N (40 ml x 2), HCl 1 N (60 ml) y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en EtOAc (120 ml) y MeOH (20 ml), se añadió Et<sub>3</sub>N (10,8 ml, 77,52 mmol, 1,5 equiv.), seguido de Boc<sub>2</sub>O (11,3 g, 51,8 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 días (un fin de semana), se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc:Heptano/1:5) para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido (3-([1-(4-bromo-fenil)-etil]-*terc*-butoxicarbonil-amino)-propil)-carbámico (17,5 g, 74 %).

55



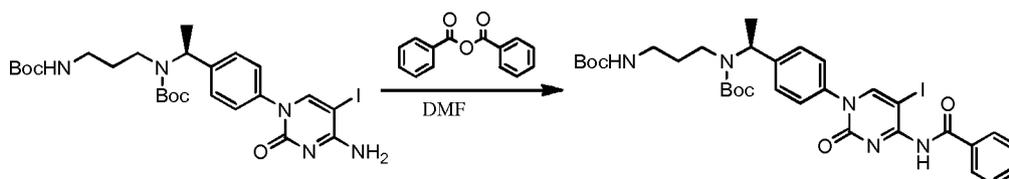
Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido [3-[[1-(4-bromo-fenil)-etil]-*tert*-butoxicarbonil-amino]-propil]-carbámico (15,73 g, 34,42 mmol), bis(pinacolato)diborano (9,18 g, 36,14 mmol, 1,05 equiv.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (843 mg, 1,026 mmol, 0,03 equiv.), KOAc (10,6 g, 108,42 mmol, 3,15 equiv.) y dioxano (60 ml) se desgasificó y se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (EtOAc:Heptano/1:5) para proporcionar éster *tert*-butilico del ácido [3-(*tert*-butoxicarbonil-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amino)-propil]-carbámico (16,77 g, 97 %).



Referencias para la reac. anterior: Jacobsen, M. F.; Knudsen, M. M.; Gothelf, K. V. "Efficient *N*-Arylation and *N*-Alkenylation of the Five DNA/RNA Nucleobases" *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9183-9190.

Dai, Q.; Ran, C.; Harvey, R. G. "Regioselective Arylation of 2'Deoxyribonucleosides on Amido or Imino Sites by Copper(II)-Mediated Direct Coupling with Arylboronic Acids" *Tetrahedron* 2006, 62, 1764-1771.

Se añadió Cu(OAc)<sub>2</sub> (6,02 g, 33,13 mmol, 1,1 equiv.) a una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido [3-(*tert*-butoxicarbonil-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amino)-propil]-carbámico (15,18 g, 30,12 mmol, 1 equiv.), 4-amino-5-yodo-1*H*-pirimidin-2-ona (7,85 g, 33,13 mmol, 1,1 equiv.), MeOH (400 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml), seguido de *N,N,N',N'*-tetrametil-etano-1,2-diamina (7,69 g, 66,26 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla se agitó a TA al aire durante 48 h (un fin de semana) antes de concentrarse a un volumen de aprox. 130 ml. El residuo se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con salmuera y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH/35:1:0,01) para proporcionar éster *tert*-butilico del ácido [3-((1-[4-(4-amino-5-yodo-2-oxo-2*H*-pirimidin-1-il)-fenil]-etil)-*tert*-butoxicarbonil-amino)-propil]-carbámico (16,06 g, 87 %).

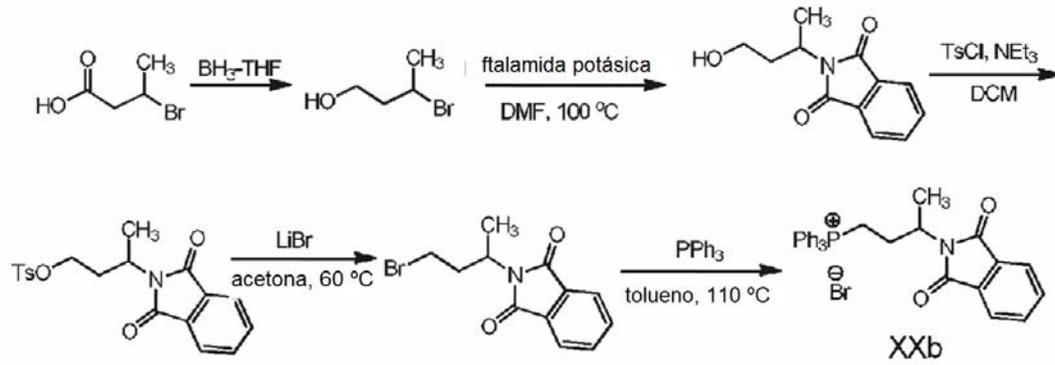


Se añadió anhídrido benzoico (5,26 g, 23,25 mmol, 1,05 equiv.) a una solución de éster *tert*-butilico del ácido [3-((1-[4-(4-amino-5-yodo-2-oxo-2*H*-pirimidin-1-il)-fenil]-etil)-*tert*-butoxicarbonil-amino)-propil]-carbámico (13,58 g, 22,15 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h y a TA durante 20 h. Se añadió EtOAc (150 ml) a la mezcla y se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH/50:1:0,01) para proporcionar 1-(4-{1-[*tert*-butoxicarbonil-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-amino]-etil}-fenil)-5-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il éster del ácido benzoico (15,5 g, 98 %).

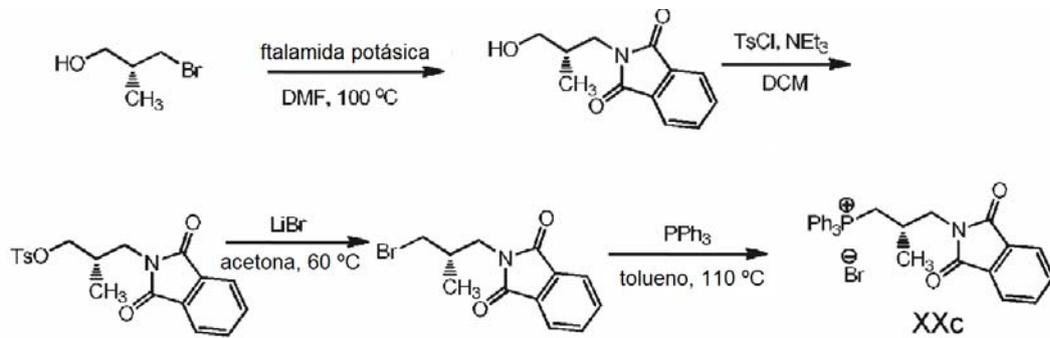
#### Ejemplo 4: Síntesis de los intermedios del Fragmento B

La preparación de los intermedios 5b y 5c del Fragmento B se realizó como se describe a continuación. Puede realizarse olefinación de Wittig de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o de acuerdo con Gerpe, A., "Convenient Route to Primary (*Z*)-Allyl Amines and Homologs." *Synth. Commun.* 2009, 39, 29-47. En un aspecto, los intermedios 5b y 5c se usaron para preparar los compuestos 27 y 100.

Síntesis de Bromuro de Fosfonio XXb

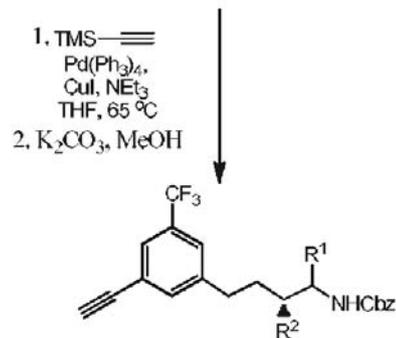
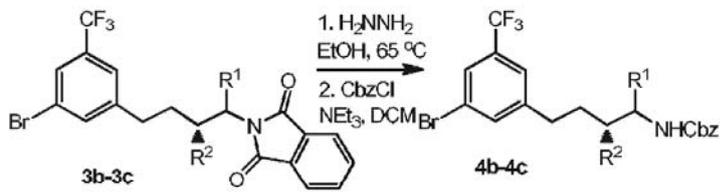
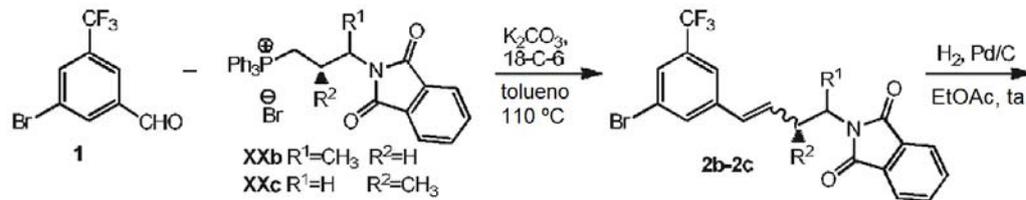


Síntesis de Bromuro de Fosfonio XXc



5

Síntesis de intermedios del Fragmento B mediante olefinación de Wittig

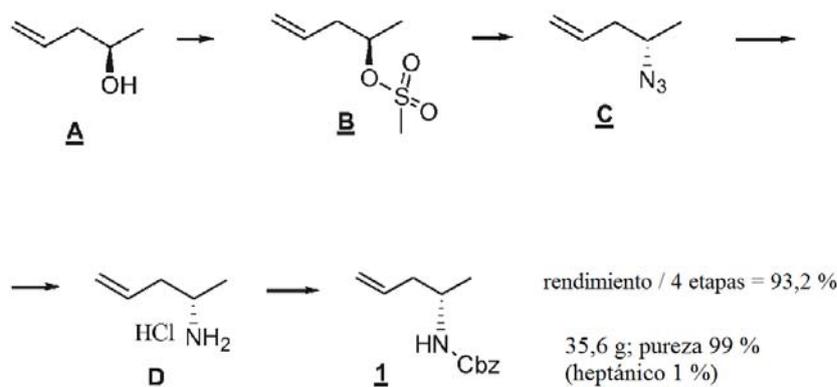


5b R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=H compuesto 27  
 5c R<sup>1</sup>=H R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> compuesto 100

## Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 234

La preparación del compuesto 234 se realizó acoplado el Fragmento A (5) y el Fragmento B (H). La preparación del Fragmento B implica el acoplamiento de los intermedios 1 y 2.

5

Síntesis del intermedio de N-Cbz (S)-4-aminopenteno 1

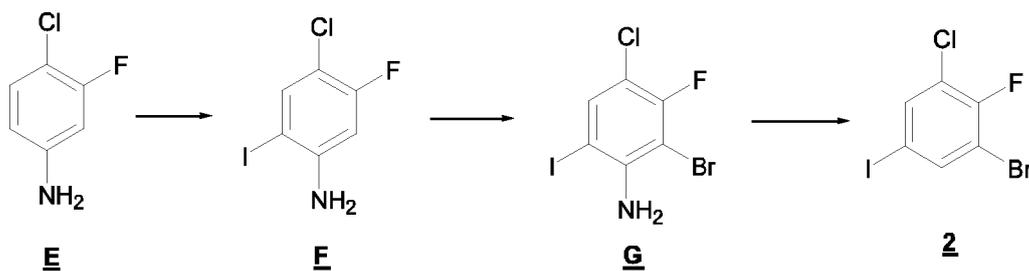
10 Se disolvió (*R*)-4-hidroxi-1-penteno A (15,00 g, 174,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 ml). A la solución, en agitación/Ar a 0 °C, se añadió trietilamina (30,4 ml, 217,69 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (14,43 ml, 186,35 mmol), durante 10 min. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 75 min, se concentró a 50 ml y se repartió entre heptano (80 ml), EtOAc (200 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml) y salmuera (100 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O-salmuera (2:1; 150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
15 se filtró y se concentró, proporcionando el intermedio B (28,6 g, rendimiento = 100 %).

El compuesto B (28,6 g, 174,15 mmol) se disolvió en DMF anhidra (250 ml) y se añadió NaN<sub>3</sub> (48,46 g; 745,4 mmol). La mezcla se agitó/Ar a TA durante 5 min, y después a 70-75 °C durante 90 min. Después, la mezcla se enfrió a TA y se repartió entre hielo (150 g), agua (500 ml) y Et<sub>2</sub>O (150 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml) (Nota: Et<sub>2</sub>O podría sustituirse por 2-Me-THF). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), dando como resultado una solución del compuesto C, que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 A la solución de C (174,15 mmol) se añadió THF (100 ml), seguido de H<sub>2</sub>O (35 ml). La mezcla se agitó a TA/Ar, y se añadió en pequeñas porciones trifenílfosfina 58,65 g, 223,6 mmol, durante 5 min. Después, el matraz se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 40-42 °C, durante 16 h. Se añadió agua (60 ml), seguido de la adición gota a gota de HCl 3 N/H<sub>2</sub>O (57 ml) para conseguir un pH= aprox. 2,0. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una mezcla de H<sub>2</sub>O (40 ml) y HCl 3 N/H<sub>2</sub>O (3,5 ml). Las fases acuosas se combinaron y se lavaron con EtOAc (2x 70 ml), dando como resultado una solución de la sal D, que se usó directamente en la  
30 siguiente etapa.

La solución acuosa de D (174 mmol) se agitó en una atmósfera de argón, mientras el matraz se enfriaba en un baño de agua a 20 °C. Se añadió en pequeñas porciones Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,44 g, 174 mmol), seguido de KHCO<sub>3</sub> (34,84 g, 348 mmol) y THF (150 ml). A esta mezcla, agitada rápidamente, se añadió gota a gota a gota cloroformiato de bencilo (27,3 ml; 191,4 mmol), durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadieron agua (150 ml) y EtOAc (200 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron (50,5 g). Esta muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (malla 230-400; 750 g), usando EtOAc al 5 %/heptano (4 l) y después EtOAc al 10 %/heptano (5 l). Esto dio un aceite viscoso e incoloro del compuesto 1, que se solidificó tras un periodo de reposo (35,6 g; pureza (RMN) 99 % -  
40 contiene 1 % de heptano; rendimiento = 93,2 % en 4 etapas).

Síntesis de intermedio de 1-bromo-3-cloro-2-fluoro-5-yodo-benceno 2



Se añadió lentamente N-yodosuccinimida (286,2 g, 1,272 mol) en una atmósfera de argón a DMF en agitación rápida (0,85 l) (Nota: Es importante hacerlo en este orden porque si se añade DMF a NIS, se forma un sólido muy insoluble), y después se añadió ácido metanosulfónico (1,90 ml, 29,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y se filtró, lo que dio una solución transparente.

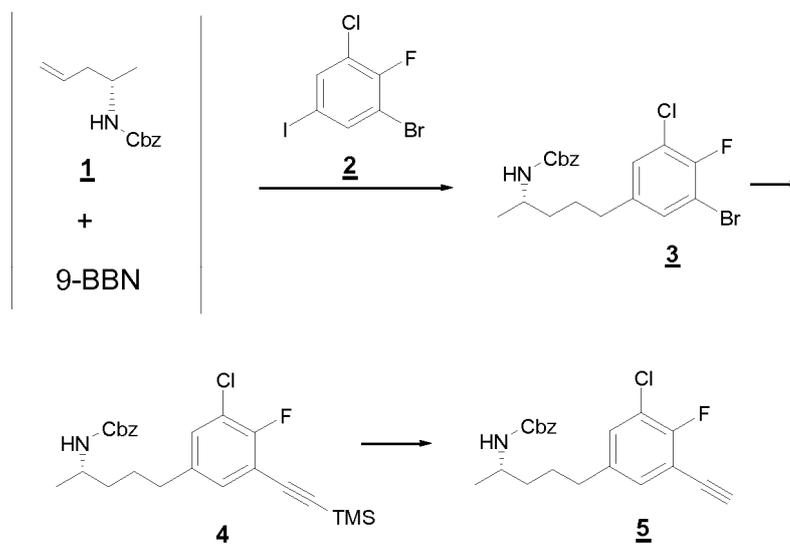
Por separado, se disolvió 4-cloro-3-fluoroanilina E (176,3 g, 1,211 mol) / Ar en DMF (1,10 l), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió ácido metanosulfónico (2,03 ml, 31,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C / Ar y se añadió gota a gota a las soluciones descritas anteriormente de NIS en DMF, a 0-5 °C, durante 1 h 20 min. Posteriormente, la mezcla se agitó a 0-3 °C durante 2,5 h y después se añadió gota a gota una solución de ascorbato monosódico (24,0 g, 0,121 mol) en H<sub>2</sub>O (70 ml) a 0-5 °C, durante 10 min. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 20 min y después se añadieron EtOAc (1,3 l) y heptano (0,2 l), seguido de KHCO<sub>3</sub> al 5 %/H<sub>2</sub>O (1,4 l). Después de 5 minutos de agitación, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 l), se secaron /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron (401 g). Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (malla 230-400; 3,0 kg), usando EtOAc al 7 % - 9 % / heptano. Durante la concentración de las fracciones, el producto E precipitó; el sólido se filtró y se secó al vacío para dar la anilina E en forma de un sólido cristalino (206,68 g, rendimiento: 77,5 %).

Se disolvió N-bromosuccinimida (142,29 g, 799,43 mmol) en una atmósfera de argón en DMF- AcOH (5:1; 0,40 l), se agitó durante 5 min, lo que dio como resultado una solución transparente.

Por separado, el compuesto E (206,68 g, 761,36 mmol) se disolvió en una atmósfera de argón en DMF-AcOH (5:1; 1,40 l). La solución se enfrió a 0-4 °C y se añadió gota a gota la solución descrita anteriormente de NBS, a 0-4 °C, durante 20 min. La mezcla se agitó a 0-4 °C durante 30 min y después a 12-14 °C (Nota: es importante no exceder el intervalo de temperaturas especificado debido a una caída repentina en la selectividad a temperaturas mayores), durante 5 h, con supervisión de HPLC. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0-5 °C y se añadió una solución de ascorbato monosódico (15,08 g, 76,14 mmol) en agua (40 ml) a 0-10 °C, durante 10 min. La mezcla se agitó a 5-10 °C durante 10 min y después se añadieron EtOAc (1,6 l), heptano (0,2 l), H<sub>2</sub>O (3,2 l) y salmuera (0,6 l), la mezcla se agitó durante 5 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (0,40 l), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con KHCO<sub>3</sub> al 10 % / H<sub>2</sub>O (2x 1,1 l), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron (320 g). El material en bruto se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (3,0 kg) usando EtOAc al 2 % en heptano. Las fracciones se concentraron a aprox. 600 g, punto en el que precipitó un sólido. La mezcla se enfrió a 10-15 °C y se agitó durante 1 h, el producto se filtró y se secó para dar la anilina G (124,15 g, rendimiento: 46,5 %).

Una solución de nitrito de isoamil (94,9 ml, 708,7 mmol) en DMF (500 ml) se agitó y se calentó en una atmósfera de argón, a 65 °C. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de la anilina G en DMF (200 ml), durante 40 min, mientras se mantenía la temperatura a 65-75 °C. La mezcla se agitó a 65-70 °C durante 30 min y después se enfrió a 30-40 °C. Se añadieron heptano (0,80 l), EtOAc (0,40 l) y HCFH<sub>2</sub>O 0,5 N (1,6 l), después de la extracción las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con una mezcla de heptano (0,20 l) y EtOAc (0,30 l). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 2 N/H<sub>2</sub>O (0,70 l) y después con agua (0,50 l), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron (aceite de color pardo, 160 g). Esta muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (3,0 kg) usando heptano al 100 % como eluyente. Esto produjo una solidificación, aceite espeso (90,5 g), que se disolvió a 40 °C en heptano (100 ml) y después se cristalizó en la solución a 0 °C. Después de la filtración, el filtrado se recristalizó en condiciones similares y los cristales se combinaron. Esto dio el compuesto 2 (67,0 g, rendimiento: 56,4 %; pureza de HPLC (PDA) > 93 %) en forma de cristales incoloros (Nota: La impureza principal (3-5 %) se identificó como 1,5-dibromo-3-cloro-2-fluoro-benceno, que se espera que muestre utilidad en la presente síntesis, esencialmente similar al compuesto 2).

Síntesis del intermedio 5 del Fragmento B de alquino



La reacción de acoplamiento de Suzuki se realiza de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, Al-Hellani, R.; Schluter, A. D. "On the Synthesis and Selective Deprotection of Low- Generation Dendrons with Orthogonally Protected Peripheral Amine Groups and a Possible Impact of the Deprotection Conditions on the Stability of Dendronized Polymers' Skeletons." *Helv. Chim. Acta.* 2006, 89, 2745-2763.

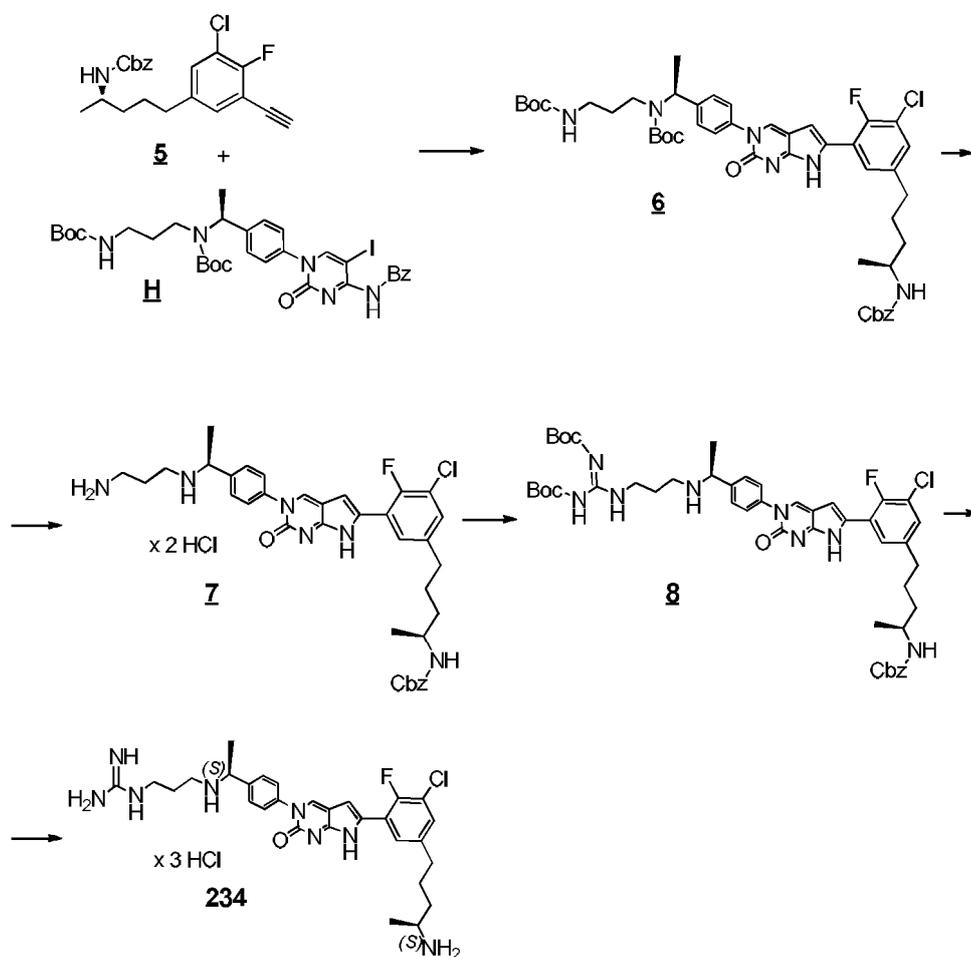
Una solución de la olefina **1** (18,62 g, 84,06 mmol) en tolueno seco (185 ml) se purgó con argón y después se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón, punto en el que se añadió 9-BBN (11,08 g, 90,80 mmol) en unas pocas porciones. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 20 min y después a TA durante 21 h, lo que dio una solución del trialquilborano.

A una solución del yoduro **2** (28,19 g, 84,06 mmol) en tolueno (65 ml) se añadió NaOH 1 N/H<sub>2</sub>O (142,9 ml, 142,9 mmol). La mezcla se purgó con argón y la solución de trialquilborano descrita anteriormente se añadió en una atmósfera de argón, seguido de tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0) (4,86 g, 4,20 mmol). La mezcla se purgó con argón, el matraz se transfirió a un baño de aceite (60-64 °C) y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón durante 9 h. Después de enfriar a TA, se añadieron EtOAc (150 ml) y salmuera (150 ml), las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con NaOH 1 N/H<sub>2</sub>O (100 ml) y con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró (56,1 g). Esta muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (750 g) usando EtOAc al 15 % en heptano como eluyente. Las fracciones se combinaron y se concentraron a aprox. 300 ml, momento en el que sucedió la cristalización. El sólido se filtró y se secó. Esto dio el compuesto **3** en forma de un sólido de color blanco (27,9 g; rendimiento: 77,4 %).

El bromuro **3** (27,85 g; 64,96 mmol) se disolvió en DMF (220 ml), la solución se purgó con argón. En una corriente suave de argón, se añadió trimetilsilil acetileno (27,5 ml, 194,9 mmol), seguido de CuI (990 mg, 5,2 mmol), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,0 g, 2,6 mmol) y trietilamina (almacenada en una atmósfera de argón; 72,5 ml, 519,7 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón, a 70 °C durante 2,5 h. Después de enfriar la mezcla a TA, se añadieron salmuera (300 ml), agua (1,0 l) y EtOAc (0,75 l) y después de la extracción las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (0,75 l), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (750 g) usando EtOAc al 15 % en heptano. Esta purificación se repitió en las mismas condiciones (*Nota: debido al potencial para la formación de dímero rápida en la siguiente etapa, esto es esencial para eliminar de 4 tantos residuos de metal de transición como sea posible*). Esto dio el compuesto **4** en forma de un aceite espeso de color amarillo pálido (29,8 g).

Esta muestra se disolvió en MeOH (previamente purgado con argón; 350 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19 g, 137,47 mmol), la mezcla se agitó en una corriente de argón durante 5 min y después se agitó en la oscuridad, en una atmósfera de argón, a 45 °C. Después de 35 min, la mezcla se enfrió / Ar a TA, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (750 g) usando EtOAc al 17 % en heptano (*Nota: estas operaciones se realizaron rápidamente para evitar la dimerización de alquino; después de purificación cromatográfica el alquino es estable*). Esto proporcionó el alquino **5** en forma de un sólido cristalino de color blanco (20,20 g, rendimiento: 83,2 %).

Síntesis del compuesto 234



El intermedio **H** del Fragmento A se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Se disolvieron **H** (38,77 g, 54,03 mmol) y el alquino **5** (20,20 g, 54,03 mmol) en acetonitrilo y la solución se agitó en una suave corriente de argón. Se añadieron yoduro de cobre (I) (617 mg, 3,24 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,87 g, 1,62 mmol), seguido de diisopropiletilamina (26,8 ml, 162,1 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de Ar, a TA, durante 5 min, y después se calentó a 72-75 °C durante 4,5 h. Después, se añadió MeOH (100 ml) y la mezcla se agitó / Ar, a 72-75 °C, durante 15 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró, el sólido gomoso así obtenido se disolvió en EtOAc (300 ml) y la solución se lavó con NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>4</sub>OH (3 x 200 ml). La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (750 g) usando (NH<sub>3</sub> 2,5 M/MeOH) al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La cromatografía se repitió en condiciones similares, proporcionando de este modo un sólido gomoso de color rojo-pardo (41,5 g). A una solución de esta muestra en MeOH (300 ml), se añadió carbón vegetal (Aldrich N.º 242276; 45 g) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice preparado en MeOH, los sólidos se lavaron con MeOH (1,0 l), se concentraron y se secaron al vacío para dar el compuesto **6** en forma de un sólido de color pardo claro (32,5 g, 70 %).

La pirrolocitosina **6** (32,5 g, 37,82 mmol) se disolvió en una atmósfera de argón en EtOH (graduación del 200 %; 200 ml), se añadió HCl 6 N/H<sub>2</sub>O (75,6 ml, 453,8 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón, a 70-72 °C, durante 1 h 40 min. Después, la mezcla se enfrió a 40-45 °C y se añadió IPA (200 ml). Después de 3 min, sucedió una precipitación abundante - se añadió más IPA (350 ml), la mezcla se agitó durante 10 min y después se filtró. El sólido se lavó con IPA (2 x 80 ml) y se secó al vacío durante una noche, proporcionando la sal **2** en forma de un sólido cristalino (20,7 g, rendimiento: 75 %).

La sal **2** (20,7 g, 28,3 mmol) se añadió en una atmósfera de argón a MeOH en agitación rápida (350 ml), seguido de la adición de trietilamina (15,8 ml, 113,2 mmol). Después de disolver por completo el sólido (pH aprox. 9,5), se añadió N,N'-bis-Boc-1-guanilpirazol (10,54 g, 33,96 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h, momento en el que se añadió más N,N'-bis-Boc-1-guanilpirazol (0,88 g, 2,83 mmol). La agitación se continuó durante 1 h; la mezcla se concentró y el semisólido así obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (750 g) usando MeOH al 3 %-Et<sub>3</sub>N al 2 %-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 95 %. (Nota: se cree que durante esta cromatografía la mayoría de los residuos de paladio se retiraron en forma de un complejo con el subproducto de pirazol) Esto dio un producto parcialmente

purificado (29,0 g) que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Si (750 g) usando ( $\text{NH}_3$  2,5 M/MeOH) al 3 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Esto dio el compuesto **8** en forma de una espuma sólida de color amarillo claro (21,6 g, rendimiento: 84,5 %); ICP-OES Pd: 8 ppm, Cu < 1 ppm.

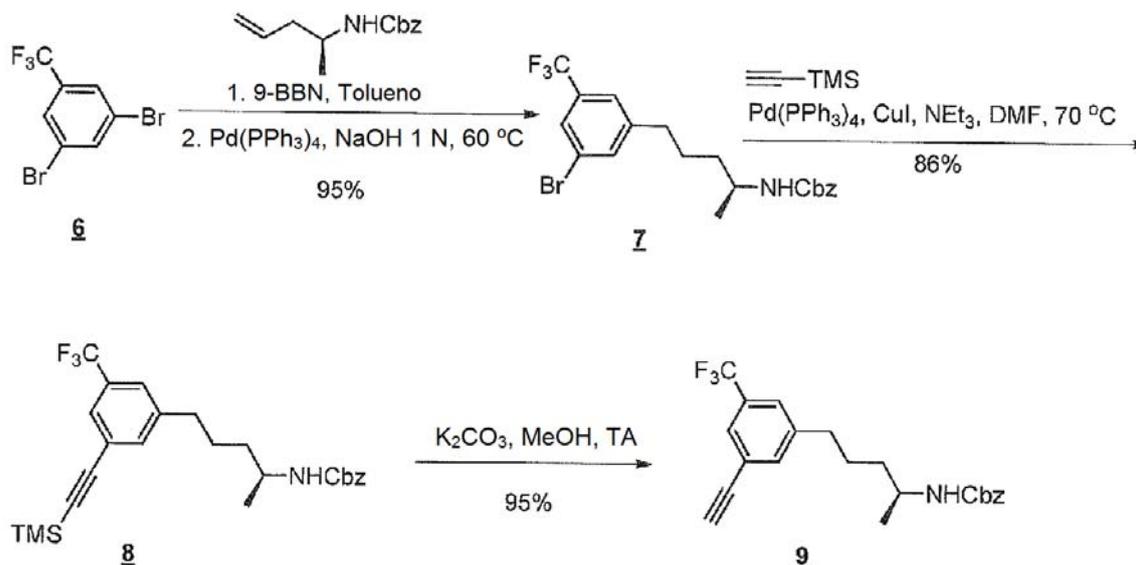
5 El compuesto **8** (21,30 g) se puso en una atmósfera de argón en un matraz de fondo redondo de 1 l. Con agitación, se añadió una mezcla preformada de tioanisol (8,32 ml, 70,9 mmol) y TFA (300 ml). La mezcla de reacción se agitó / Ar, a 40-45 °C, durante 2 h 40 min, y después se enfrió a TA, se concentró y se secó al vacío. El sólido vídrioso así obtenido se trató con HCl 6 N/ $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y EtOH (graduación del 200 %, 200 ml) y la mezcla se concentró a un semisólido. Este material se trató de nuevo con HCl 6 N/ $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y EtOH (200 ml) y la mezcla se concentró y se  
10 secó hasta un sólido. Este sólido se disolvió en HCl 3 N/ $\text{H}_2\text{O}$  (45 ml), la solución se agitó / Ar y se añadió gota a gota THF (80 ml) para precipitar un aceite. La mezcla se agitó rápidamente durante 5 min y después las fases se separaron. La fase del fondo (64,5 g) se puso en una atmósfera de argón en un matraz de 500 ml, agitado a TA en una atmósfera de argón y después el producto se precipitó mediante la adición de EtOH (150 ml) e isopropanol (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con IPA (4 x 40 ml), se secó con succión y después se secó al vacío (1 mm de Hg, TA) durante una noche. Esto dio el producto (14,40 g), que contenía 1 equivalente de IPA (según RMN  $^1\text{H}$ ), además de algo de etanol y THF. La muestra (14,0 g) se disolvió en HCl 1 N/ $\text{H}_2\text{O}$  (21 ml) y los disolventes se retiraron por destilación (5 ml). La muestra que quedaba en el matraz se diluyó con EtOH (40 ml) y los disolventes (35 ml) se retiraron por destilación. El residuo se agitó/Ar a TA, se añadió gota a gota EtOH (150 ml), la suspensión espesa resultante se agitó durante 1,5 h a TA y después se filtró. El sólido de color amarillo canario se lavó con EtOH (3 x 30 ml), se secó al vacío a TA durante 2 h y después se secó en un  
20 horno a 70 °C, durante 40 h. Esto dio el compuesto **234** en forma de un polvo de color amarillo (11,94 g; Rendimiento: 75 % de **8**; Pureza de HPLC (PDA): 98,9 %; Disolventes: EtOH 0,3 %<sub>p</sub>).

#### Ejemplo 6: Síntesis del compuesto **248** (Referencia)

25

La preparación del compuesto **248** se realizó acoplando el Fragmento A (**10**) y el Fragmento B (**9**).

Síntesis del intermedio **9** del Fragmento B



30

Síntesis de **7**:

Una solución de (S)-N-Cbz-4-aminopenteno (16,425 g, 75 mmol), y 9-BBN (dímero, 10,065 g, 41,25 mmol) en tolueno se agitó a TA en una atmósfera de argón durante 16 h. Se añadió NaOH 1 N (120 ml), el compuesto **6** (22,79 g, 75 mmol) en tolueno (100 ml) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3,5 g, 3,0 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en Heptano) para proporcionar **7** en forma de un aceite incoloro (31,5 g, 95 %). Nota: el procedimiento para preparar el material de partida, (S)-N-Cbz-4-aminopenteno, se describe en el presente documento.

40

Síntesis de **8**:

Una mezcla de **7** (31,5 g, 70,96 mmol.), CuI (674 mg, 3,55 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (996 mg, 1,42 mmol) y DMF (110 ml) se desgasificó. Se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (19,8 ml, 142,12 mmol) y trimetilsililacetileno (10,43 g, 106,42 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura

45

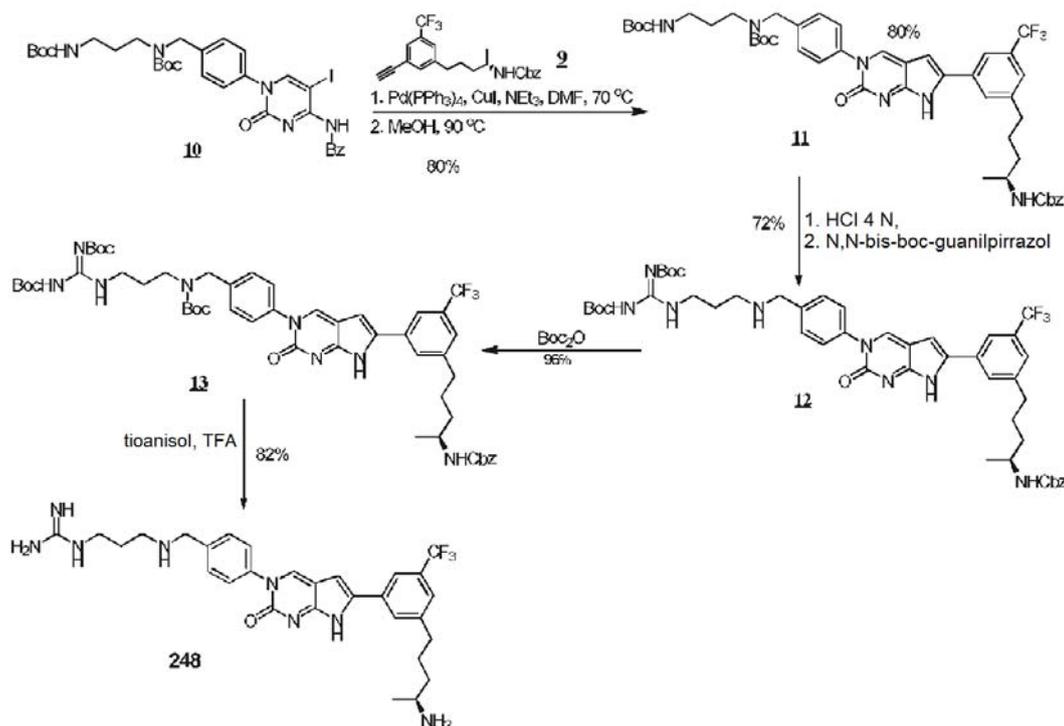
ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>OH al 15 % y salmuera (100 ml x 2). La solución de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10%, EtOAc en heptano) para proporcionar **8** en forma de un aceite de color amarillo claro (28,10 g, 86 %).

5

Síntesis de **9**:

La suspensión de **8** (28,10 g, 60,96 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,4 g, 31,88 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml), se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-20%, EtOAc en heptano) para proporcionar **9** en forma de un aceite de color pardo claro (22,60 g, 95 %).

10



15 Síntesis de **11**:

El compuesto **9** (13,0 g, 33,38 mmol) y el compuesto **10** (23,47 g, 33,38 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (80 ml). La solución se purgó con argón y después se añadieron CuI (381 mg, 2,0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,157 g, 1,0 mmol) y Et<sub>3</sub>N (13,95 ml, 100,15 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 18 h, se añadió MeOH (30 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>OH al 15 % y salmuera (150 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1-4%, NH<sub>3</sub> 2,5 M/MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto **11** (22,94 g, 80 %).

20

25 Síntesis de **12**:

A una solución de **11** (20,94 g, 24,38 mmol) en MeOH (200 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (150 ml) a 0 °C. La reacción se concentró después de agitar a TA durante 16 h. El residuo se disolvió en DMF (200 ml). Se añadió diisopropiletilamina (21 ml), seguido de *N,N*-bis-boc-guanilpirrazol (7,56 g, 24,38 mmol). Después de agitar a TA durante 2 días, la reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con salmuera (100 ml x 2). La solución de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-5%, NH<sub>3</sub> 2,5 M/MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto **12** (15,76 g, 72 %) en forma de una espuma de color amarillo. **12** se trató adicionalmente con carbón vegetal (1,5 g) en EtOAc (200 ml) a TA durante 4 h antes de su uso en la siguiente etapa.

30

35 Síntesis de **13**:

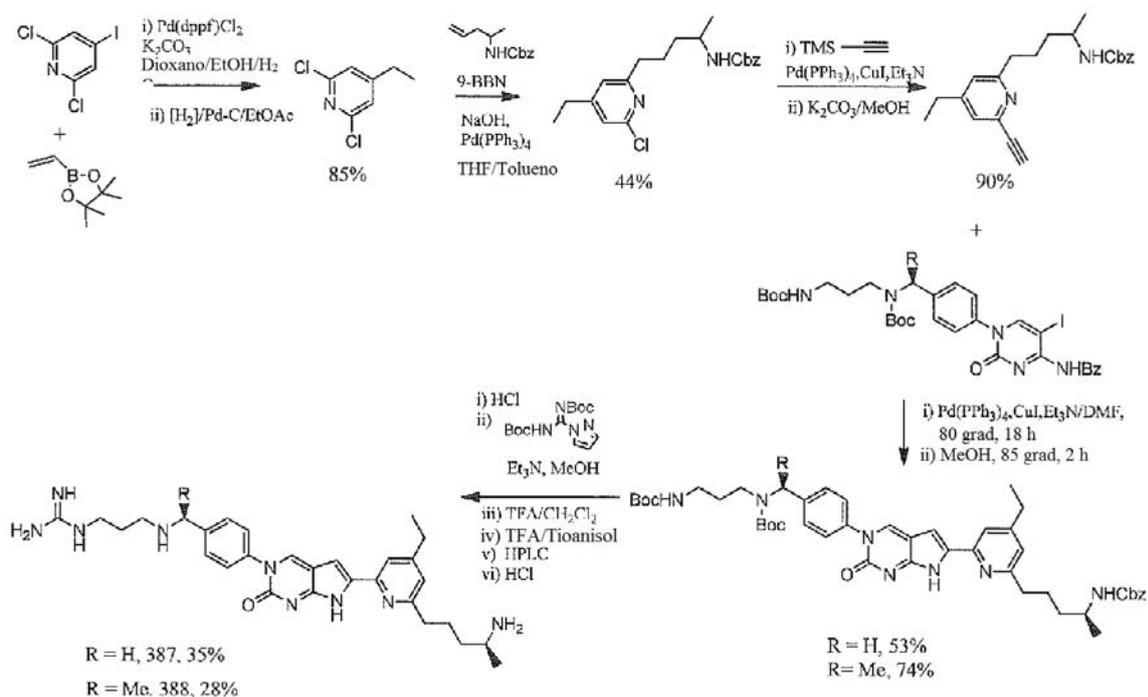
A una solución de **12** (10,42 g, 11,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) se añadió Boc<sub>2</sub>O (3,07 g, 14,07 mmol). La reacción se concentró después de agitar a TA durante 3 h. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (25-90 %, EtOAc en Heptano) para dar el producto **13** (11,08 g, 96 %) en forma de una espuma de color amarillo.

Síntesis del compuesto 248:

5 A una solución de **13** (10,42 g, 10,40 mmol) en TFA (20 ml) se añadió tioanisol (3,9 g, 31,45 mmol). La reacción se concentró después de agitar a 50 °C durante 8 h. Se añadieron MeOH (20 ml) y HCl 3 N/H<sub>2</sub>O (40 ml), la solución resultante se concentró (esta secuencia se repitió una vez). El residuo se disolvió en HCl 1 N (120 ml), se lavó con éter dietílico (80 ml x 3). La solución acuosa ácida se concentró y se recristalizó en MeOH/agua/etanol (2 ml/2 ml/20 ml) para proporcionar el producto final **248** (5,8 g, pureza >99 %, rendimiento 82 %).

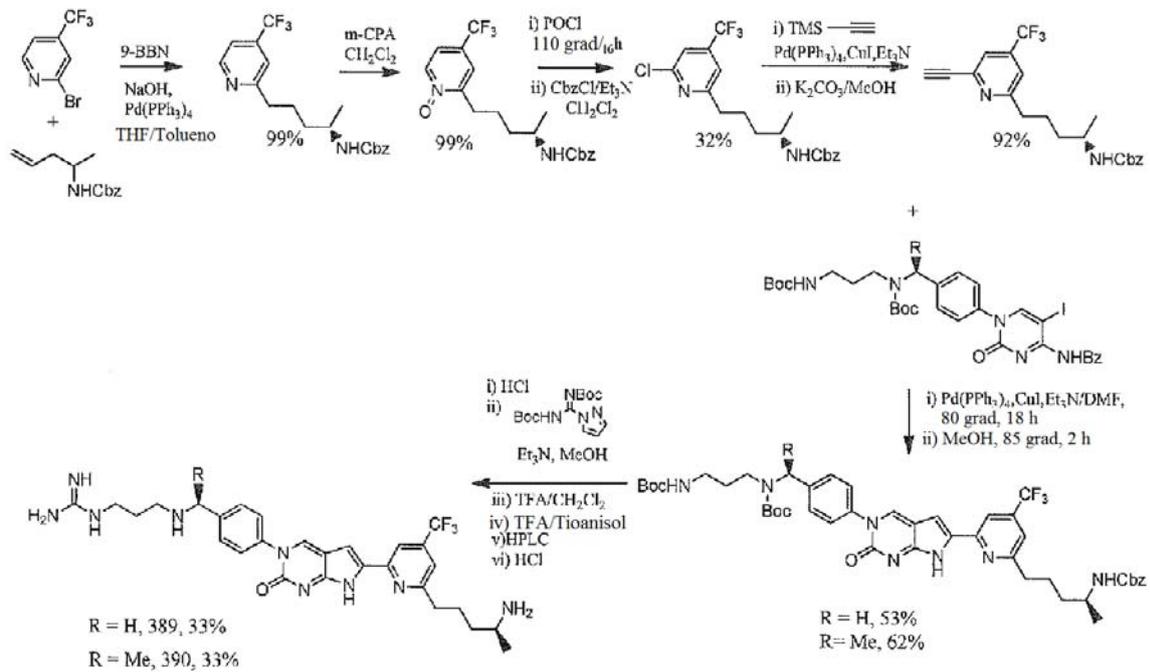
10 Ejemplo 7: Síntesis de los compuestos 387 y 388 (Referencia)

Los compuestos **387** y **388** se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento.



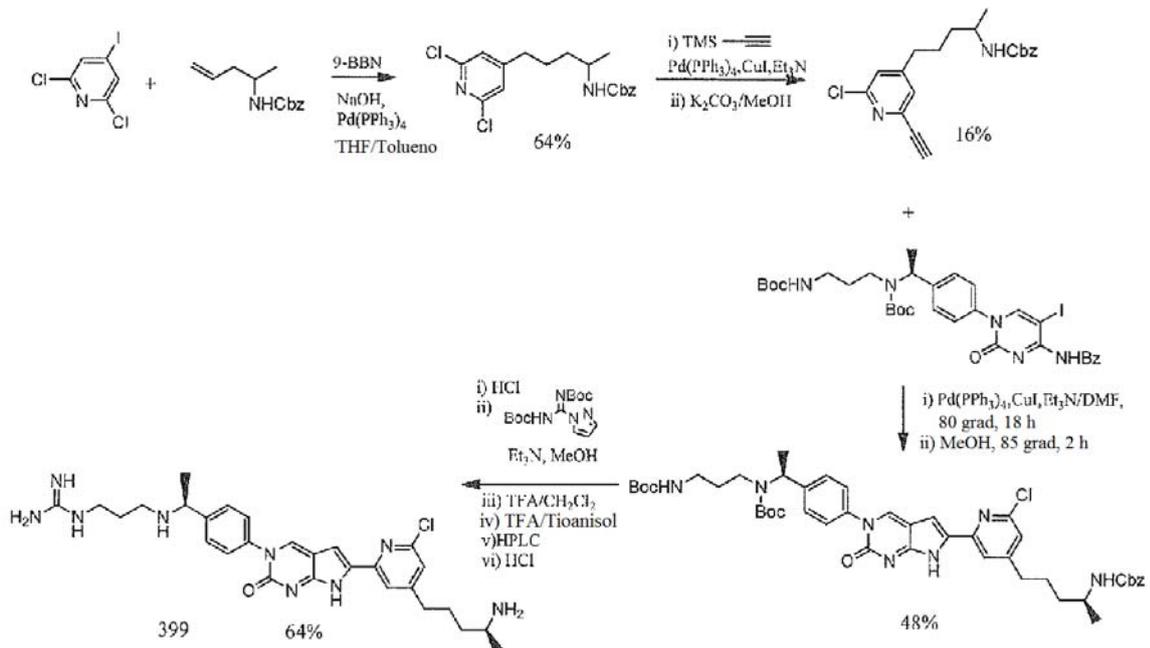
15 Ejemplo 8: Síntesis de los compuestos 389 y 390 (Referencia)

Los compuestos **389** y **390** se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento.



**Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 399 (Referencia)**

5 El compuesto 399 se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento.

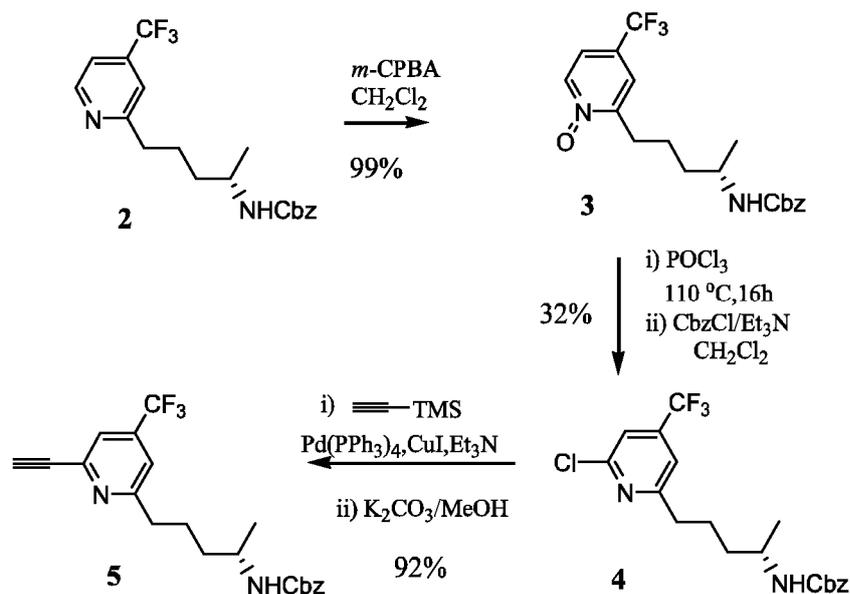


**Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 404 (Referencia)**

10

El compuesto 404 se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento.





Síntesis de éster bencílico del ácido [1-metil-4-(1-oxi-4-trifluorometil-piridin-2-il)-butil]-carbámico (3):

5 A una solución de 2 (5,1 g, 13,94 mmol, 1 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (2,88 g, 16,72 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de inactivar con  $\text{NaHCO}_3$  (sat. 50 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10%, MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar 3 (5,30 g, 99 %).

10

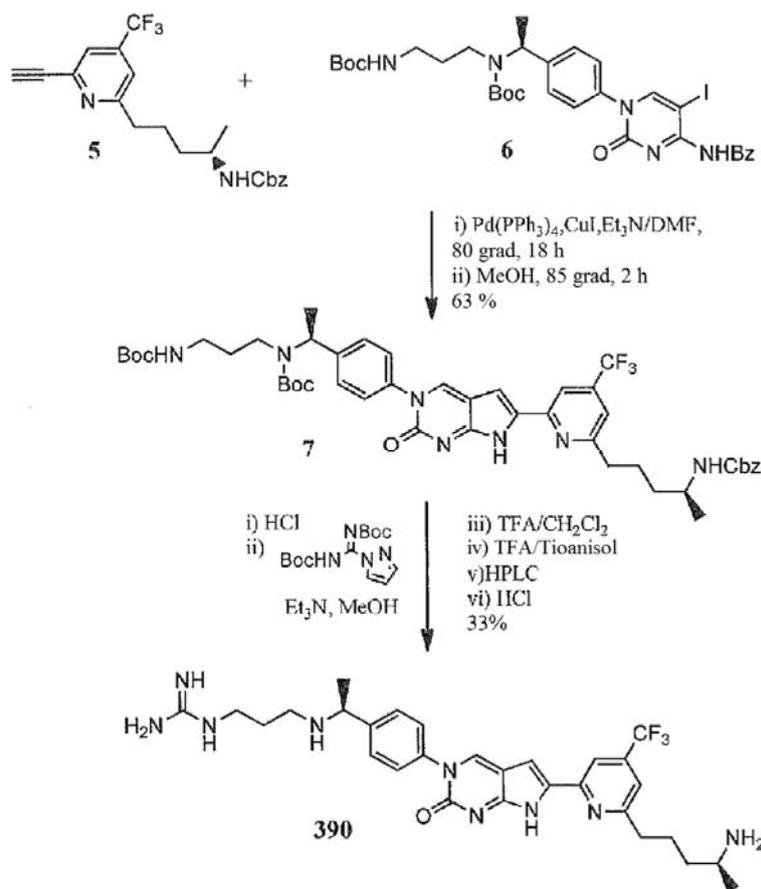
Se realizó cromatografía (0-50 %, EtOAc en heptano) para proporcionar 4 (470 mg, 32 %).

Síntesis de éster bencílico del ácido [4-(6-etinil-4-trifluorometil-piridin-2-il)-1-metil-butil]-carbámico (5)

15 Una mezcla de 4 (470 mg, 1,17 mmol, 1 equiv.),  $\text{CuI}$  (23 mg, 0,117 mmol, 0,1 equiv.),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (68 mg, 0,058 mmol, 0,05 equiv.) y DMF (8 ml) se degasificó. Se añadió trimetilsililacetileno (173 mg, 1,760 mmol, 1,5 equiv.) en una atmósfera de argón, seguido de  $\text{Et}_3\text{N}$  (356 mg, 4,81 ml, 3,52 mmol, 3 equiv.). La mezcla se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante 24 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (20 ml x 2). La solución de EtOAc se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30%, EtOAc en heptano) para proporcionar el derivado de trimetilsililacetileno deseado (500 mg, 92 %). El producto se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de concentración. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 %, EtOAc en heptano) para proporcionar 5 en forma de un aceite incoloro (423 mg, 100 %).

20

25



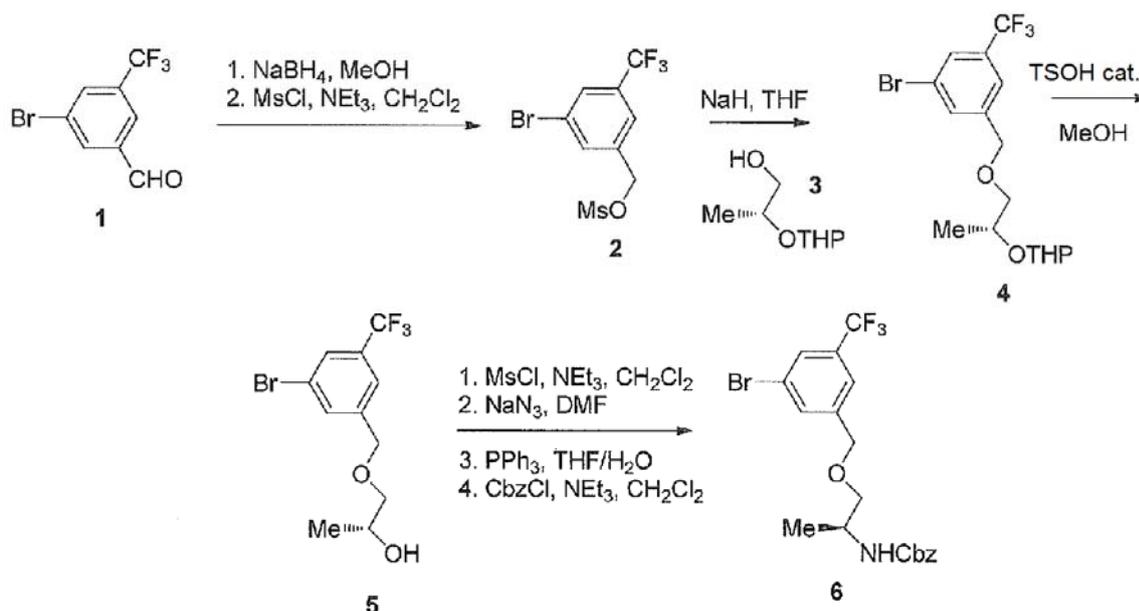
#### Síntesis de 7:

- 5 La pirrolocitosina 7 se preparó a partir del acoplamiento del intermedio común 6 y el alquino 5 de acuerdo con el procedimiento descrito previamente. Partiendo de 230 mg de 5, se obtuvieron 320 mg del compuesto deseado en forma de un sólido de color naranja-pardo (62 %); CLEM (IEN) m/e 876,2 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Síntesis del compuesto 390 (Referencia):

- 10 La desprotección de Boc de 7 (0,32 g) se completó con 2 ml de  $\text{HCl}$  4 N en dioxano y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a temperatura ambiente (2 h). Tras la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/e 613,0 (M+1)<sup>+</sup>. La formación de guanidina se realizó de acuerdo con el protocolo usado para preparar los otros compuestos descritos (bis-Boc-guanilpirrazol,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeOH}$ , TA). Se encontró que la desprotección funcionaba de la mejor forma usando un procedimiento por etapas para retirar en primer lugar los grupos Boc (ácido trifluoroacético en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Después de concentración, el grupo Cbz se retiró redisolviendo el sólido de color amarillo-pardo en 5 ml de ácido trifluoroacético y añadiendo gota a gota tioanisol (0,1 ml). La solución se agitó a ta durante una noche y una vez completada, el disolvente se evaporó, proporcionando el compuesto final en forma de un aceite de color pardo. Se añadió éter dietílico y la capa líquida que contenía la mayoría del tioanisol residual se decantó. Después, el producto en bruto se disolvió en [( $\text{MeOH}$  al 20 %- $\text{H}_2\text{O}$  al 90 %) +  $\text{TFA}$  al 0,15 %] (10 ml). Se inyectó una alícuota (10 ml) en una unidad de HPLC prep. C-18 Dynamax 41,4 mm (protector+columna), que se eluyó con un gradiente de disolventes de 15 % - 70 % ( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  +  $\text{TFA}$  al 0,15 %), durante 45 min. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron con  $\text{EtOH}$  a sequedad. Esta muestra se trató con  $\text{HCl}$  1 N/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) y  $\text{EtOH}$  (10 ml), y se concentró. Esta operación se repitió; el sólido así obtenido se liofilizó en  $\text{H}_2\text{O}$ - $\text{MeCN}$  (4:1), proporcionando el compuesto 390 en forma de un polvo de color amarillo (86 mg); CLEM (IEN) m/e 584,1 (M+1)<sup>+</sup>; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,85 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,89 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,47 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

- 30 Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 322 (Referencia)



#### Síntesis del Mesilato 2 a partir del Aldehído 1

- 5 Se disolvió el aldehído 1 (11,8 g, 46,6 mmol) en MeOH (70 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (2,13 g, 56 mmol) en forma de un sólido en varias porciones. Después de 30 minutos, la mezcla se calentó a TA, dando como resultado la formación de una solución transparente. La agitación durante 1,5 h más a TA condujo al consumo completo del material de partida. Después, se evaporó MeOH y el residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un aceite viscoso e incoloro (12,5 g, 99 %). Después, este aceite se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C y se añadió Et<sub>3</sub>N. La adición gota a gota de MsCl produjo una solución de color ligeramente amarillo, que se dejó que calentara gradualmente a TA. Tras completarse, la reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 2 x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> recién preparado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un aceite (8,10 g, 53 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

#### Síntesis de aril THP éter 4

- 20 En un matraz que contenía NaH (4,2 g, 105,7 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en 20 ml de THF a 0 °C se añadió el éter 3 protegido con THP (16,9 g, 105,7 mmol) en 30 ml de THF. Se añadieron 20 ml más de disolvente para reducir la formación de espuma. Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se llevó a TA y se continuó agitando durante 1 h. Después, se añadió gota a gota el mesilato 2 (4,4 g, 13,21 mmol) en 50 ml de THF a TA y la solución resultante se calentó durante 1,5 h a 45-50 °C. Se observó la conversión completa por CLEM, por lo que la reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl. Se añadió EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo 2 x con EtOAc recién preparado y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5-30 % en heptanos) para proporcionar 2,10 g de producto (40 %).

#### Síntesis del arilo alcohol 5

- 30 El aril éter 4 protegido con THP (2,10 g, 5,28 mmol) se disolvió en 35 ml de MeOH y se trató con TsOH cat. (0,1 equiv.). Después de 5 h a TA, la reacción se completó según se indicó por CLEM y TLC. Se retiró MeOH y la mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un aceite de color ligeramente amarillo (1,54 g, 93 %). Este material se usó sin purificación adicional.

#### Síntesis de aril amina 6 protegida con Cbz

- 35 Se usó el mismo procedimiento para la mesilación que fue parte de la conversión en dos etapas partiendo del aldehído 1. A partir de 0,86 g (2,73 mmol) del alcohol 5, se obtuvieron 1,29 g de mesilato en bruto y se usaron directamente para la formación de azida.

- 40 Este residuo (1,29 g) se disolvió en DMF (10 ml) y se trató con una sola porción de NaN<sub>3</sub> (0,6 g, 9,3 mmol). Después, la mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche a TA. Tras completarse, se añadió éter y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se lavó 3 x con más cantidad de éter y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron 4 x con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El aceite en bruto (~1 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Para la reducción a amina, el material de azida (~3 mmol) se disolvió después en 10 ml de THF junto con 1 ml de H<sub>2</sub>O y trifenilfosfina (1,6 g, 6,0 mmol). Los contenidos se calentaron desde 55-60 °C durante una noche para obtener el consumo completo del material de partida. Después, se retiró THF al vacío.

5 Después, la protección de Cbz se completó poniendo la amina en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 15 ml de NaHCO<sub>3</sub> sat. La solución se enfrió a 0 °C antes de la adición de CbzCl (0,64 ml, 4,5 mmol, 1,5 equiv.). Después de 4 h a TA, la capa orgánica se separó. La fase acuosa se lavó 2 x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> recién preparado y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (3:1 de heptanos/EtOAc) para producir 1,2 g del compuesto deseado (rendimiento del 97 % del aril alcohol 5).

10 Nota: El resto de la síntesis (es decir formación de alquino, Sonogashira/ciclación e instalación de guanidina) está de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para los compuestos 234 y 248).

#### 15 Ejemplo 13 - Actividad antimicrobiana

Los compuestos de la presente invención se ensayaron para la actividad antimicrobiana. Estos datos se presentan en la Tabla 3, Tabla 5 y Tabla 6. Los compuestos se analizaron contra la cepa ATCC<sub>25922</sub> de *Escherichia coli* usando un ensayo de microdilución convencional para determinar concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Los datos se presentan por los cuales un "+" indica que el compuesto tiene un valor CIM de 16 microgramos/ml o menos y un "-" indica que el compuesto tiene un valor CIM superior a 16 microgramos/ml. Un "N/D" significa que los datos no están disponibles. Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos pueden evaluarse contra otros organismos bacterianos y que la presentación de datos para la actividad contra *Escherichia coli* es ilustrativa y de ninguna manera pretende limitar el alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden ensayar contra una gama de otros microorganismos dependiendo de la actividad de rendimiento que se desea obtener. Además, la representación "+", "-" y "N/D" y la selección de un valor de corte de 16 microgramos/ml también son ilustrativas y de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la presente invención. Por ejemplo, un "-" no pretende indicar que el compuesto carece necesariamente de actividad o utilidad, sino que su valor de CIM contra el microorganismo indicado es mayor que 16 microgramos/ml.

30 Tabla 3

Compuesto n.º	E. coli ATCC25922 MIC
37	+
38	+
62	+
64	+
67	+
68	+
71	+
81	+
91	+
92	+
105	+
108	+
111	+
114	+
115	+
119	+
120	+
122	+
125	+
128	+
132	+
134	+
135	+
138	+

212	+
213	+
214	+
217	+
218	+

223	+
224	+
228	+
234	+
237	+
243	+
253	+
254	+
256	+
257	+
261	+
268	+
269	+
272	+
274	+
275	+
278	+
279	+
280	+
283	+
284	+
285	+
288	+
289	+
291	+
292	+
295	+
296	+
298	+
300	+
301	+
312	+
320	+

Tabla 5

Compuesto n.º	E. coli ATCC25922 MIC
333	+
334	+
341	+
342	+
343	+
346	+
347	+
348	+
351	-
352	-
362	+
364	+
368	+
372	-
373	-
374	+
375	+
376	+
378	+
379	+
382	+
383	+
384	+
386	-

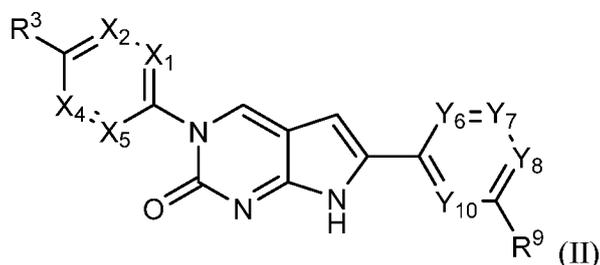
Compuesto n.º	E. coli ATCC25922 MIC
391	+
392	+
394	+
406	-
408	+
409	-
411	+
413	+
414	+
415	+
421	+
433	+
445	+
446	+
447	+
448	+
449	+
450	+
451	+
462	+
463	+
464	+
465	+
466	+
467	+
468	+

Tabla 6

Compuesto n.º	E. coli ATCC25922 MIC
472	+
475	+
481	+
486	+
487	+
489	+
494	+
495	+

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

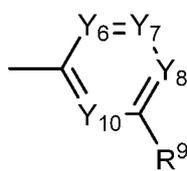
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero, en la que

10  $X_1$  es  $CR^1$  o N;  $X_2$  es  $CR^2$  o N;  $X_4$  es  $CR^4$  o N;  $X_5$  es  $CR^5$  o N;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f)  $-CF_3$ , (g)  $-CF_2H$ , (h)  $-CFH_2$ , (i)  $-OCF_3$ , (j)  $-OCF_2H$ , (k)  $-OCFH_2$ , (l)  $-OCH_3$ , (m)  $-CN$ , (n)  $-N_3$ , (o)  $-NO_2$ , (p)  $-NR^{11}R^{11}$ , (q)  $-NR^{11}C(O)R^{11}$ , (r)  $-C(O)NR^{11}R^{11}$ , (s)  $-OR^{11}$ , (t)  $-COH$ , (u)  $-CO$ (alquilo  $C_1-C_8$ ), (v)  $-COR^{11}$ , (w)  $-NR^{11}(CNR^{11})NR^{11}R^{11}$ , (x)  $-S(O)_pR^{11}$ , (y)  $-NR^{11}S(O)_pR^{11}$ , (z)  $-SR^{11}$ , (aa)  $-SCF_3$ , (bb)  $-C(CF_3)H-NH-CHR^{11}R^{11}$ , (cc)  $-COOR^{11}$ , (dd)  $-(OCH_2CH_2)_iR^{11}$ , (ee)  $-(OCH_2CH_2)_iOR^{11}$ , (ff) -alquilo  $C_1-C_8$ , (gg) -alqueno  $C_2-C_8$ , (hh) -alquino  $C_2-C_8$ , (ii) -(alquilo  $C_1-C_8$ )-(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre), (jj) -(alquilo  $C_1-C_8$ )-(carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros), (kk) -haloalquilo, (ll) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (mm) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros, y (nn)  $-CHR^{11}-NH$ -(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre);

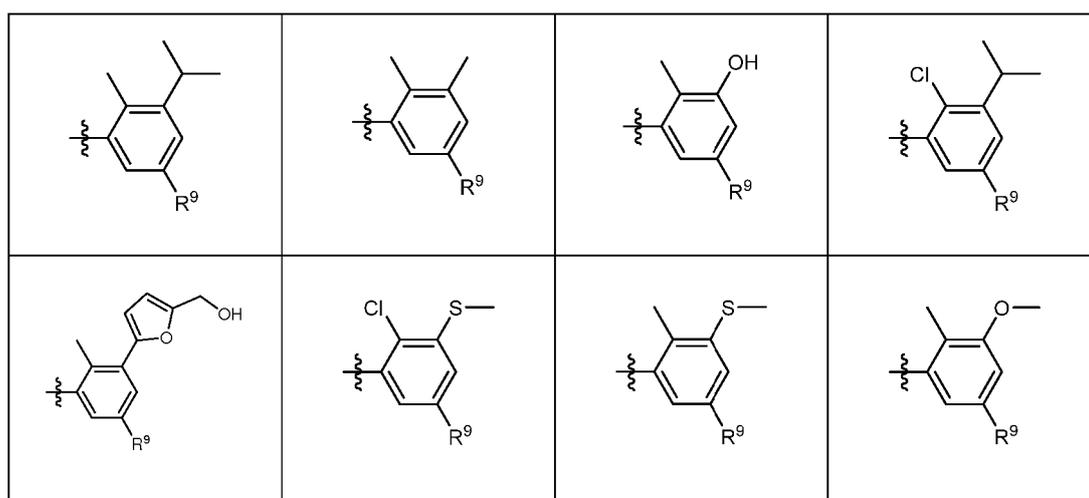
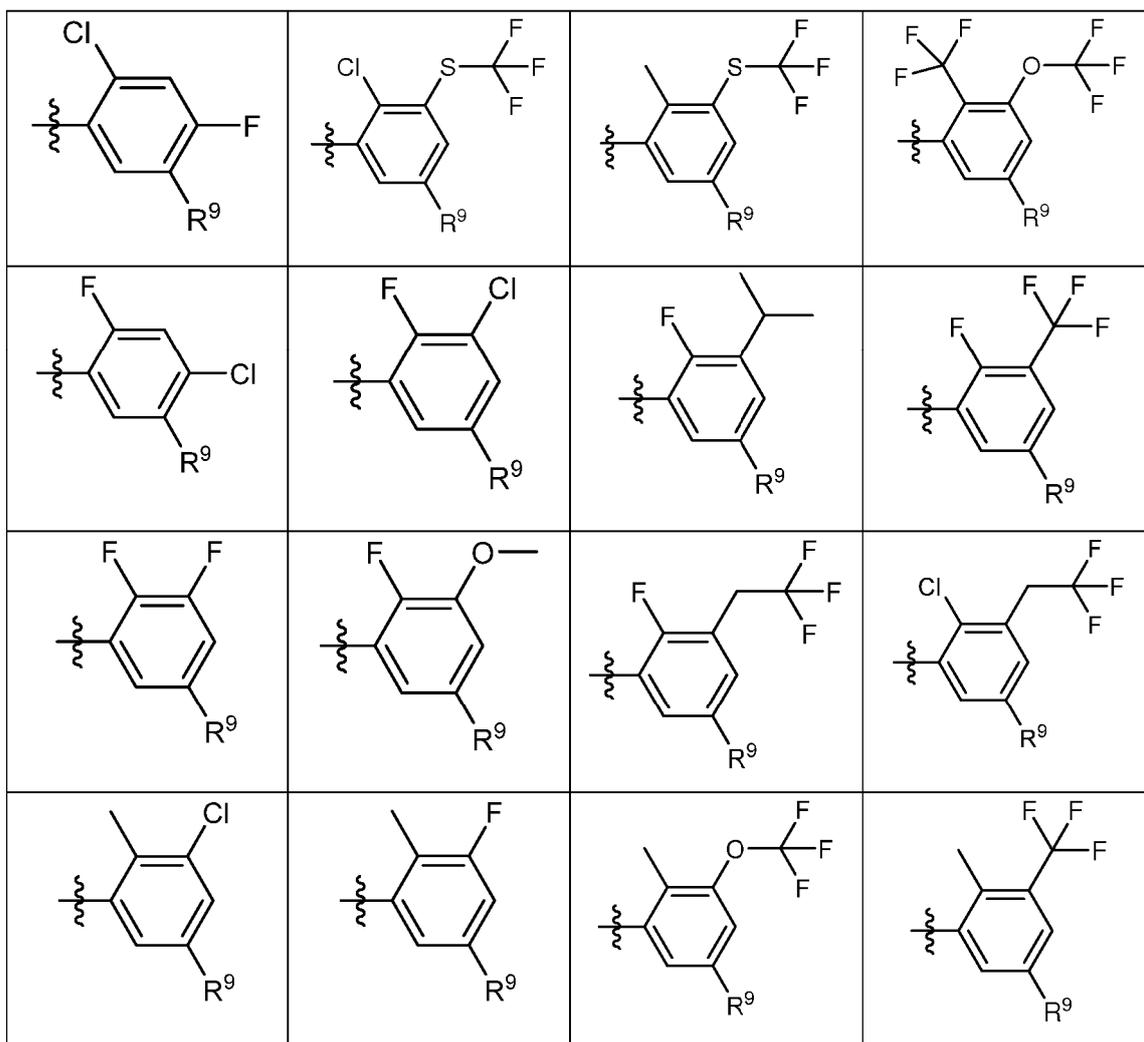
25 en el que cada (ff) a (nn) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

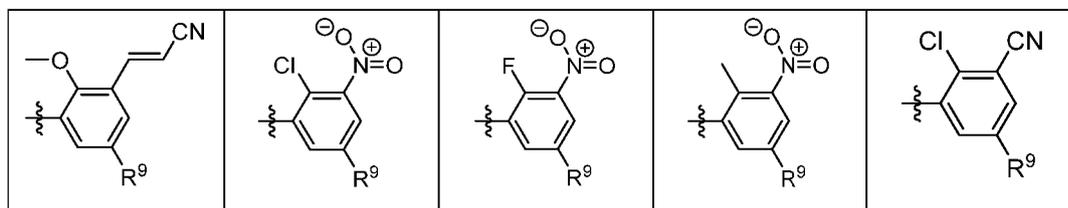
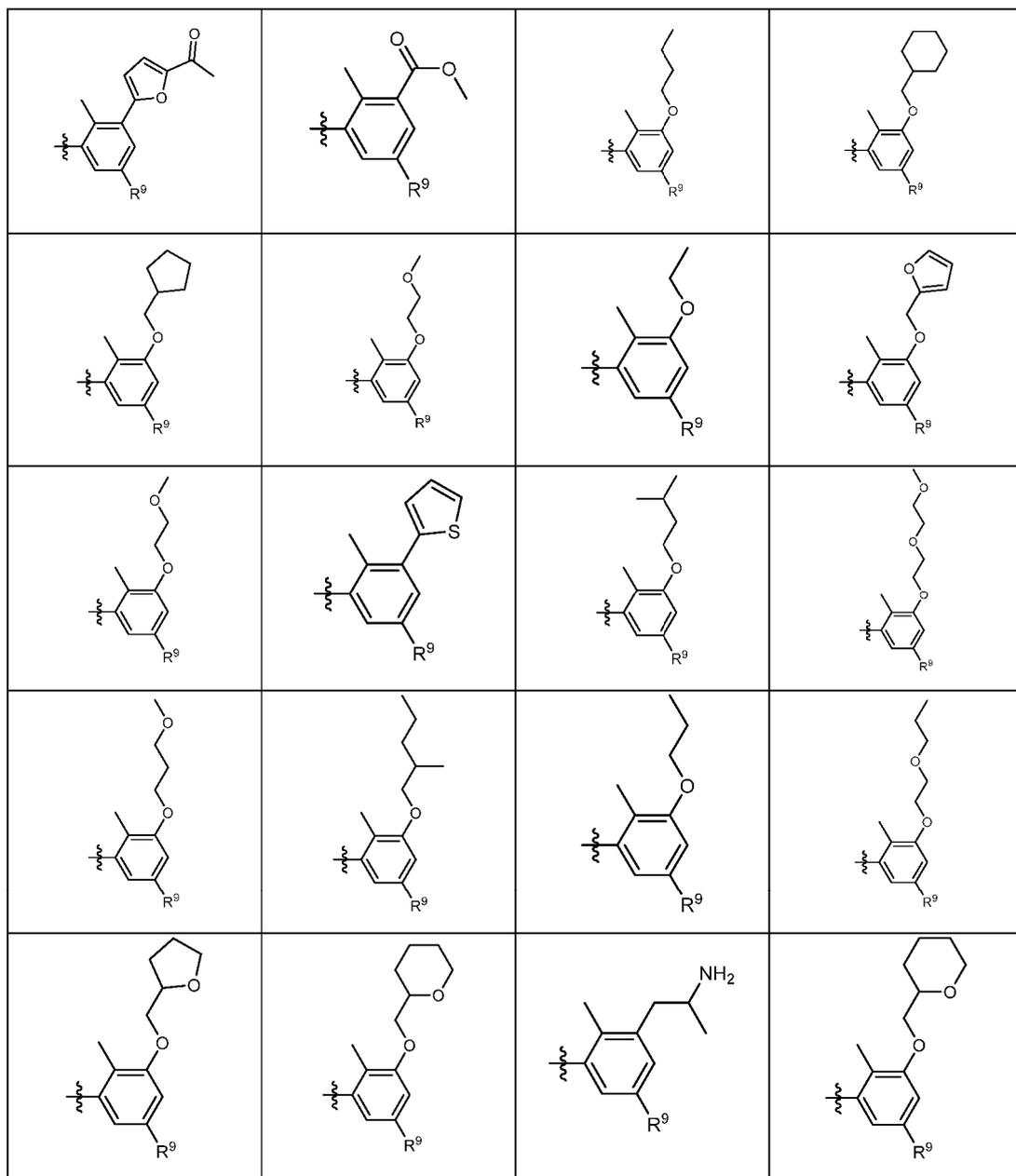
en el que:

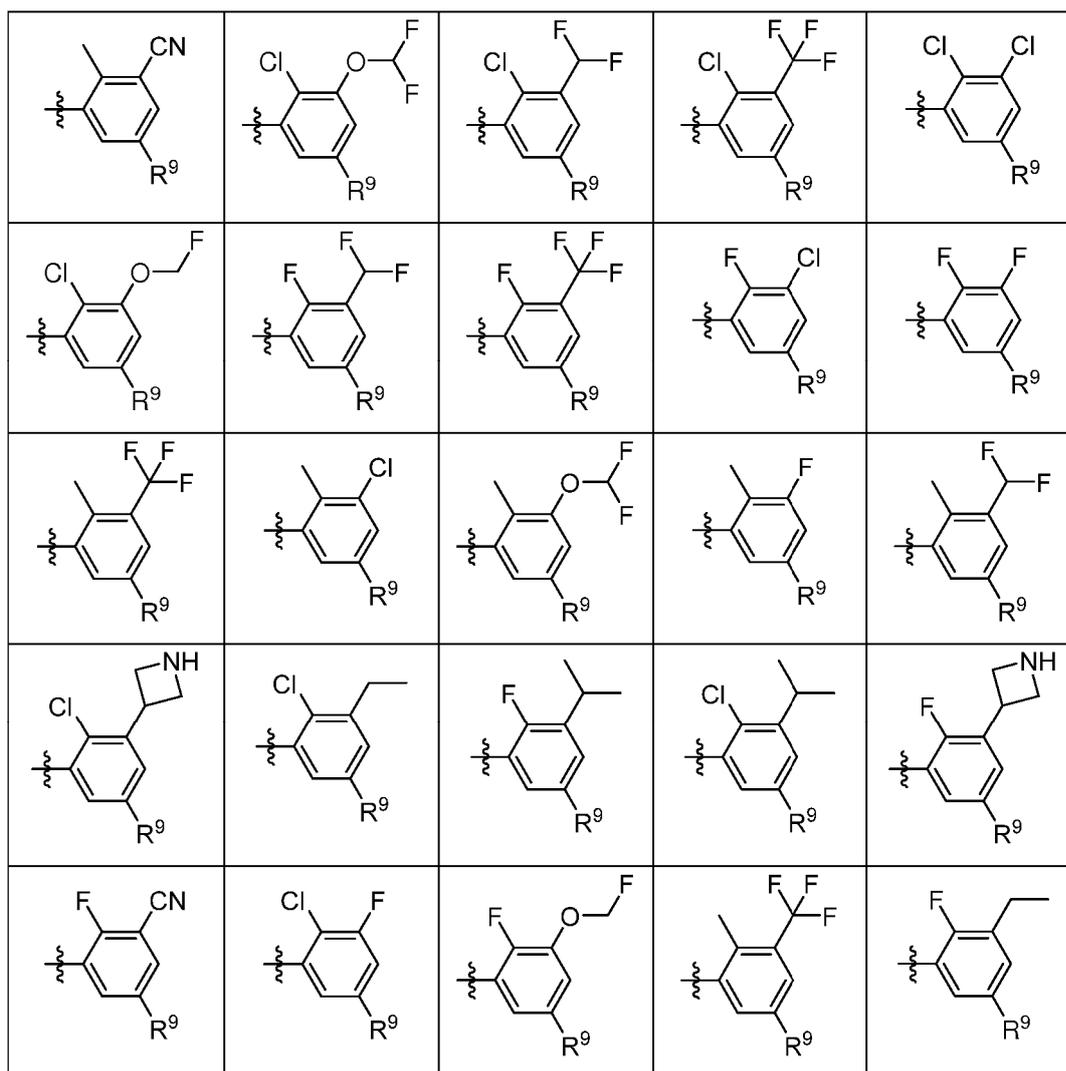


se selecciona entre el grupo que consiste en:

30





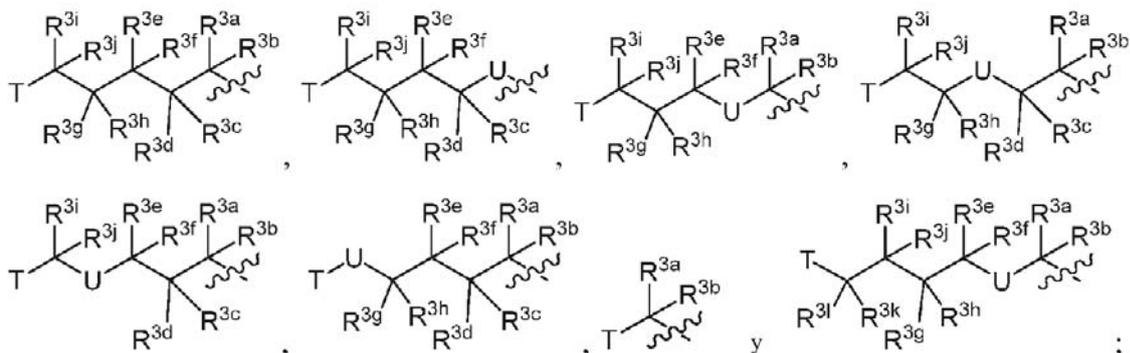


5 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) -OH, (d) -SH, (e) -(alquil  $C_{1-8}$ )OH, (f) -OCF<sub>3</sub>, (g) -OCF<sub>2</sub>H, (h) -OCFH<sub>2</sub>, (i) -OCH<sub>3</sub>, (j) -OR<sup>12</sup>, (k) -COR<sup>12</sup>, (l) -CN, (m) -NO<sub>2</sub>, (n) -CONH<sub>2</sub>, (o) -CONR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, (p) -COCH<sub>3</sub>, (q) -S(O)<sub>p</sub>CH<sub>3</sub>, (r) -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, (s) -SR<sup>12</sup>, (t) -C(O)OH, (u) -C(O)OR<sup>12</sup>, (v) -N<sub>3</sub>, (w) -NH<sub>2</sub>, (x) -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>12</sup>, (y) -NH(alquilo  $C_{1-8}$ ), (z) -N(alquilo  $C_{1-8}$ )<sub>2</sub>, (aa) -alquilo  $C_{1-8}$ , (bb) -alqueno  $C_{2-8}$ , (cc) -alquino  $C_{2-8}$ , (dd) -haloalquilo, (ee) -(alquil  $C_{1-8}$ )-(heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre), (ff) -(alquil  $C_{1-8}$ )-(carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros), (gg) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (hh) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros, y (ii) - (C=NH)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>;

10 en el que cada (y) a (hh) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

15 como alternativa dos sustituyentes  $R^{11}$  se toman juntos para formar (a) un carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

20  $R^3$  se selecciona de entre:



5 en los que R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c) -CN, (d) -N<sub>3</sub>, (e) -NO<sub>2</sub>, (f) -OCF<sub>3</sub>, (g) -OCF<sub>2</sub>H, (h) -OCFH<sub>2</sub>, (i) -OCH<sub>3</sub>, (j) -OR<sup>11</sup>, (k) -C(O)R<sup>11</sup>, (l) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, (m) -NH<sub>2</sub>, (n) -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, (o) -NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, (p) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>, (q) -C(O)OH, (r) -C(O)OR<sup>11</sup>, (s) -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (t) -alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (u) -alquiniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, (v) haloalquilo, (w) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y (x) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros;

10 en el que cada (s) a (x) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

15 como alternativa, uno o más pares de sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup> y R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup> y R<sup>3b</sup>, R<sup>3i</sup> y R<sup>3j</sup>, y R<sup>3k</sup> y R<sup>3l</sup> se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar (a) carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros, (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3 - 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (c) un doble enlace exo carbono-carbono, (d) grupo carbonilo o (e) grupo tiocarbonilo;

en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

20 como alternativa, en el que dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3h</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en átomos de carbono diferentes se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un canillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

30 como alternativa, en el que dos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un doble enlace carbono-carbono sustituido o no sustituido, o en el que cuatro sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes forman un triple enlace carbono-carbono;

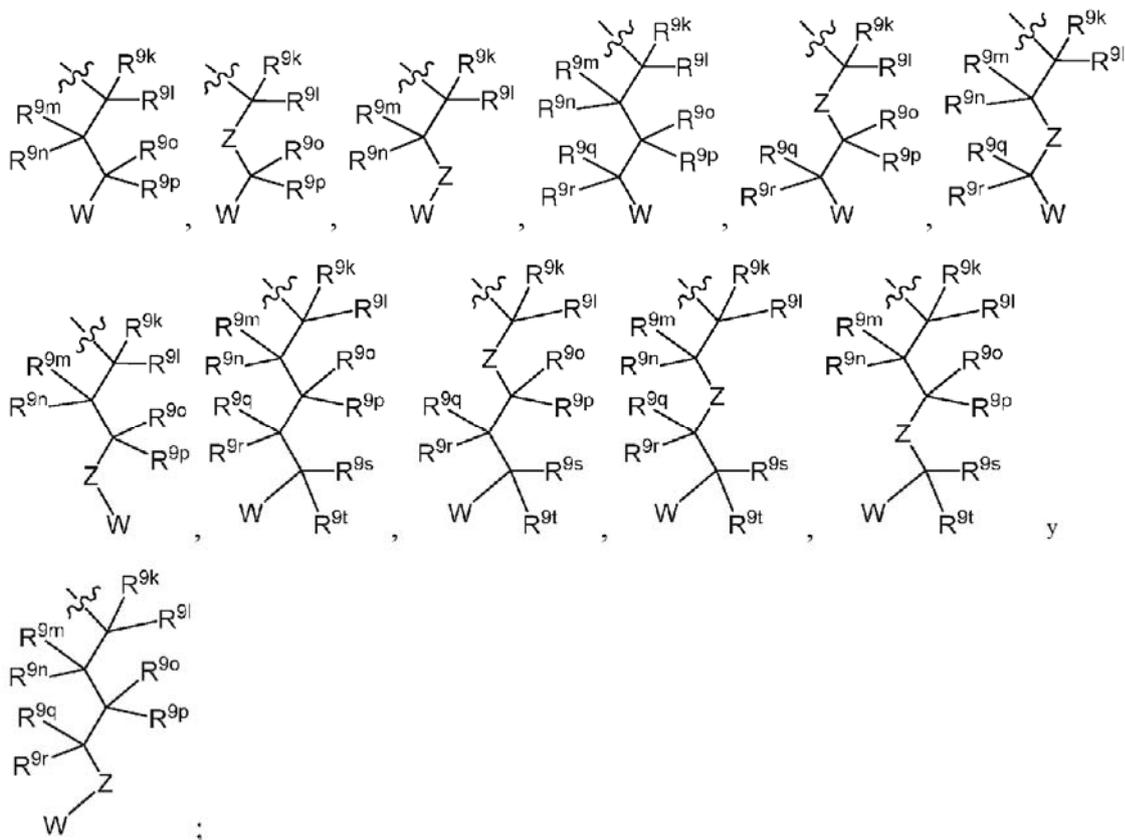
35 U se selecciona entre -O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>11</sup>-, -(C=O)-, -NR<sup>11</sup>(C=O)-, -(C=O)NR<sup>11</sup>-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>- y -NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>-;

T se selecciona entre -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>(C=O)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>(C=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, y OR<sup>11</sup>;

40 como alternativa, un R<sup>11</sup> y un sustituyente seleccionado entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>3e</sup>, R<sup>3f</sup>, R<sup>3g</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3i</sup>, R<sup>3j</sup>, R<sup>3k</sup>, y R<sup>3l</sup> se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

45 en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>12</sup>;

R<sup>9</sup> se selecciona de entre:



5 en los que  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-CN$ , (d)  $-N_3$ , (e)  $-NO_2$ , (f)  $-OCF_3$ , (g)  $-OCH_3$ , (h)  $-OCF_2H$ , (i)  $-OCFH_2$ , (j)  $-OR^{11}$ , (k)  $-NH_2$ , (l)  $-NR^{11}R^{11}$ , (m)  $-C(O)R^{11}$ , (n)  $-C(O)OR^{11}$ , (o)  $-C(O)NR^{11}R^{11}$ , (p)  $-NR^{11}C(O)R^{11}$ , (q)  $-S(O)_pR^{11}$ , (r) alquilo  $C_1-C_8$ , (s) alquenilo  $C_2-C_8$ , (t) alquinilo  $C_1-C_8$ , (u) haloalquilo, (v) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y (w) carbociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros;

10 en el que cada (r) a (w) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

15 como alternativa, uno o más pares de sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$  y  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$  y  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$  y  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$  y  $R^{9r}$ , y  $R^{9s}$  y  $R^{9t}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros, (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, (c) un doble enlace exo carbono-carbono, (d) grupo carbonilo o (e) grupo tiocarbonilo;

en el que cada (a) a (c) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

20 como alternativa, dos sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en átomos de carbono diferentes se toman junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

30 como alternativa, dos sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un doble enlace sustituido o no sustituido, o cuatro sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  en dos átomos de carbono adyacentes se toman junto con el enlace entre dichos átomos de carbono adyacentes para formar un triple enlace carbono-carbono;

Z se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $-NR^{11}-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-NR^{11}(C=O)-$ ,  $-(C=O)NR^{11}-$ ,  $-S(O)_pNR^{11}-$ ,  $-NR^{11}S(O)_p-$ ,  $-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$  y  $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ ;

35

W se selecciona entre  $-NR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^{11}(CO)OR^{11}$ ,  $-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ , y  $-OR^{11}$ ,  
 como alternativa, un  $R^{11}$  y un sustituyente seleccionado entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se toman  
 junto con los átomos intervinientes a los que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o  
 insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más  
 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

en el que cada (a) a (b) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{12}$ ;

$R^{12}$  se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-OH$ , (d)  $-SH$ , (e)  $-(alquilo\ C_1-C_8)OH$ , (f)  $-OCF_3$ , (g)  $-OCH_3$ , (h)  $-OCF_2H$ , (i)  $-OCFH_2$ , (j)  $-O(alquilo\ C_1-C_8)$ , (k)  $-CN$ , (l)  $-NO_2$ , (m)  $-CONH_2$ , (n)  $C(O)NH(alquilo\ C_1-C_8)$ , (o)  $C(O)N(alquilo\ C_1-C_8)_2$ , (p)  $-COH$ , (q)  $-COCH_3$ , (r)  $-S(O)_pCH_3$ , (s)  $-S(O)_pN(alquilo\ C_1-C_8)_2$ , (t)  $-S(alquilo\ C_1-C_8)$ , (u)  $-C(O)OH$ , (v)  $-C(O)O(alquilo\ C_1-C_8)$ , (w)  $-N_3$ , (x)  $-NHC(O)(alquilo\ C_1-C_8)$ , (y)  $-N(alquilo\ C_1-C_8)C(O)(alquilo\ C_1-C_8)$ , (z)  $-NH_2$ , (aa)  $-NH(alquilo\ C_1-C_8)$ , (bb)  $-N(alquilo\ C_1-C_8)_2$ , (cc)  $-alquilo\ C_1-C_8$ , (dd)  $-alqueno\ C_2-C_8$ , (ee)  $alquino\ C_2-C_8$ , (ff)  $-haloalquilo$ , (gg)  $-(alquilo\ C_1-C_8)-(heterociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros\ que\ contiene\ uno\ o\ más\ heteroátomos\ seleccionados\ entre\ el\ grupo\ que\ consiste\ en\ nitrógeno,\ oxígeno\ y\ azufre)$ , (hh)  $-(alquilo\ C_1-C_8)-(carbociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros)$ , (ii)  $heterociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros\ que\ contiene\ uno\ o\ más\ heteroátomos\ seleccionados\ entre\ el\ grupo\ que\ consiste\ en\ nitrógeno,\ oxígeno\ y\ azufre$ , (jj)  $carbociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros$ , (kk)  $-(C=NH)NH_2$ , (ll)  $-C(=NH)NH_2$ , (mm)  $-C(O)R^{13}$ , (nn)  $=O$  y (oo)  $=NR^{13}$ ;

en el que cada (aa) a (jj) está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{13}$ ;

$R^{13}$  se selecciona independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-alquilo\ C_1-C_8$ , (d)  $-alqueno\ C_2-C_8$ , (e)  $-alquino\ C_2-C_8$ , (f)  $-haloalquilo$ , (g)  $-OH$ , (h)  $-Oalquilo\ C_1-C_8$ , (i)  $-Oalqueno\ C_2-C_8$ , (j)  $-Oalquino\ C_2-C_8$ , (k)  $-OCF_3$ , (l)  $-OCH_3$ , (m)  $-OCF_2H$ , (n)  $-OCFH_2$ , (o)  $-NH_2$ , (p)  $-CN$ , (q)  $-N_3$ , (r)  $-S(O)_p alquilo\ C_1-C_8$ , (s)  $heterociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros\ que\ contiene\ uno\ o\ más\ heteroátomos\ seleccionados\ entre\ el\ grupo\ que\ consiste\ en\ nitrógeno,\ oxígeno\ y\ azufre$ , y (t)  $carbociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros$ ;

p es 0, 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2;

y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre en cualquier heterociclo en el compuesto están sin oxidar u oxidados ( $N \rightarrow O$  y  $S(O)_p$ , en el que  $p = 1$  o  $2$ ).

2. El compuesto o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o éster de dicho compuesto o tautómero, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

(i)  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) halógeno, (c)  $-CF_3$ , (d)  $-CF_2H$ , (e)  $-CFH_2$ , (f)  $-OCF_3$ , (g)  $-OCH_3$ , (h)  $-OCF_2H$ , (i)  $-OCFH_2$ , (j)  $-OR^{11}$ , (k)  $alquilo\ C_1-C_8$ , (l)  $haloalquilo$ , (m)  $heterociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros\ que\ contiene\ uno\ o\ más\ heteroátomos\ seleccionados\ entre\ el\ grupo\ que\ consiste\ en\ nitrógeno,\ oxígeno\ y\ azufre$ , y (n)  $carbociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-14\ miembros$ ;

como alternativa, uno o más pares de sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$  y  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$  y  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$  y  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$  y  $R^{9r}$ , y  $R^{9s}$  y  $R^{9t}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar (a) un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros o (b) heterocíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y preferentemente,

(a)  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre

(a) hidrógeno; (b) halógeno; (c)  $-CF_3$ ; (d)  $-CF_2H$ ; (e)  $-CFH_2$ ; (f)  $-OCF_3$ ; (g)  $-OCH_3$ ; (h)  $-OCF_2H$ ; (i)  $-OCFH_2$ ; (j)  $-OH$ ; (k)  $-O(alquilo\ C_1-C_4)$ ; (l)  $alquilo\ C_1-C_4$  seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo y t-butilo; (m)  $heterociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-7\ miembros\ seleccionado\ entre\ oxetanilo,\ azepanilo,\ piridilo,\ dihidropiridilo,\ furanilo,\ tetrahydrofuranilo,\ tetrahidropiridilo,\ azetidino,\ piperidino\ y\ piperidino$ ; y (n)  $carbociclo\ saturado,\ insaturado\ o\ aromático\ de\ 3-7\ miembros\ seleccionado\ entre\ ciclopropilo,\ ciclobutilo,\ ciclopentilo,\ ciclohexilo,\ cicloheptilo,\ fenilo,\ ciclohexenilo\ y\ ciclohexadienilo$ ;

como alternativa, uno o más pares de sustituyentes se seleccionan entre  $R^{9k}$  y  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$  y  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$  y  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$  y  $R^{9r}$ , y  $R^{9s}$  y  $R^{9t}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  $ciclopropilo$ ,  $ciclobutilo$  u  $oxetanilo$ ; y más preferiblemente

(b)  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  se seleccionan cada uno independientemente entre

(a) hidrógeno, (b) halógeno, (d)  $-CF_3$ , (e)  $-CF_2H$ , (f)  $-CFH_2$ , (g)  $-OCF_3$ , (h)  $-OCH_3$ , (i)  $-OCF_2H$ , (j)  $-OCFH_2$ , (k)  $-OH$ , (l)  $-OCH_3$ , (l) metilo, (m) etilo, (n) isopropilo y (o) t-butilo;

(ii) al menos un sustituyente seleccionado entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  no es hidrógeno; o al menos dos sustituyentes seleccionados entre  $R^{9k}$ ,  $R^{9l}$ ,  $R^{9m}$ ,  $R^{9n}$ ,  $R^{9o}$ ,  $R^{9p}$ ,  $R^{9q}$ ,  $R^{9r}$ ,  $R^{9s}$ , y  $R^{9t}$  no son hidrógeno;

5 (iii)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y F; en particular  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

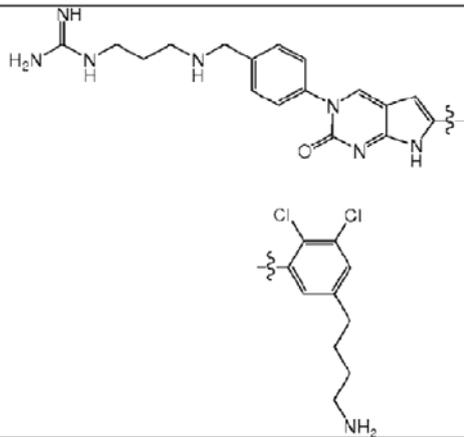
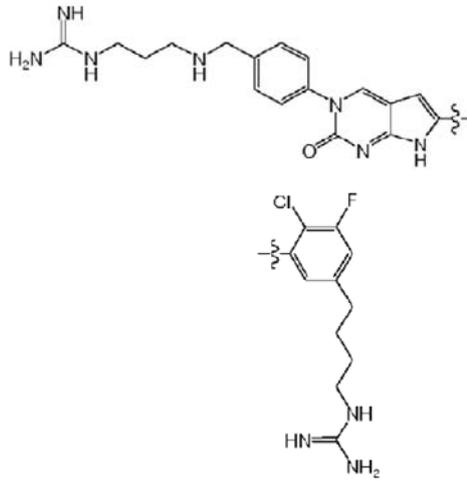
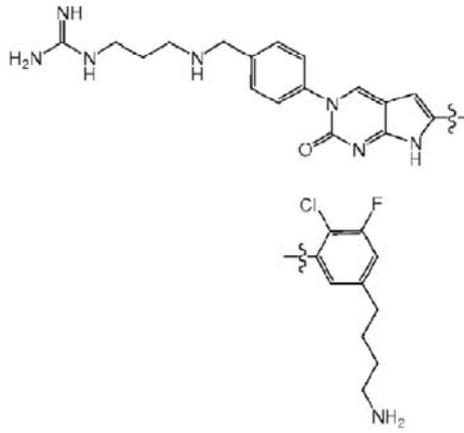
(iv)  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente entre (a) hidrógeno, (b) F, (c) Cl, (d)  $-CH_3$ , (e)  $-CF_3$ , (f)  $-CF_2H$ , (g)  $-CFH_2$ , (h)  $-OCF_3$ , (i)  $-OCF_2H$ , (j)  $-OCFH_2$ , (k)  $-OCH_3$ , y (l)  $-OH$ ;

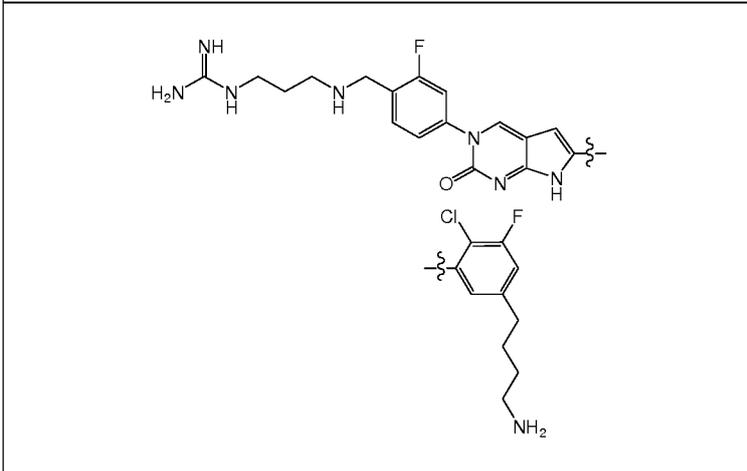
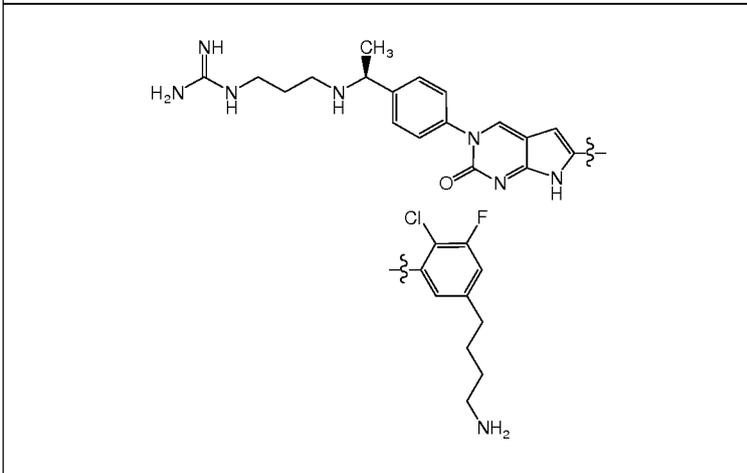
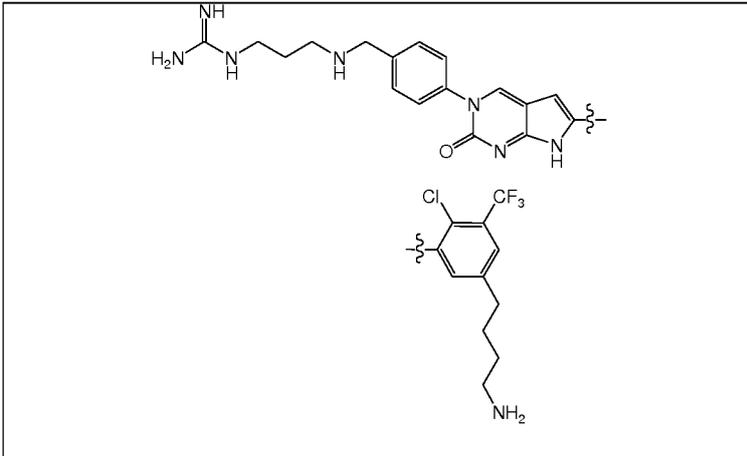
10 (v)  $R^{10}$  se selecciona entre hidrógeno, F y Cl;

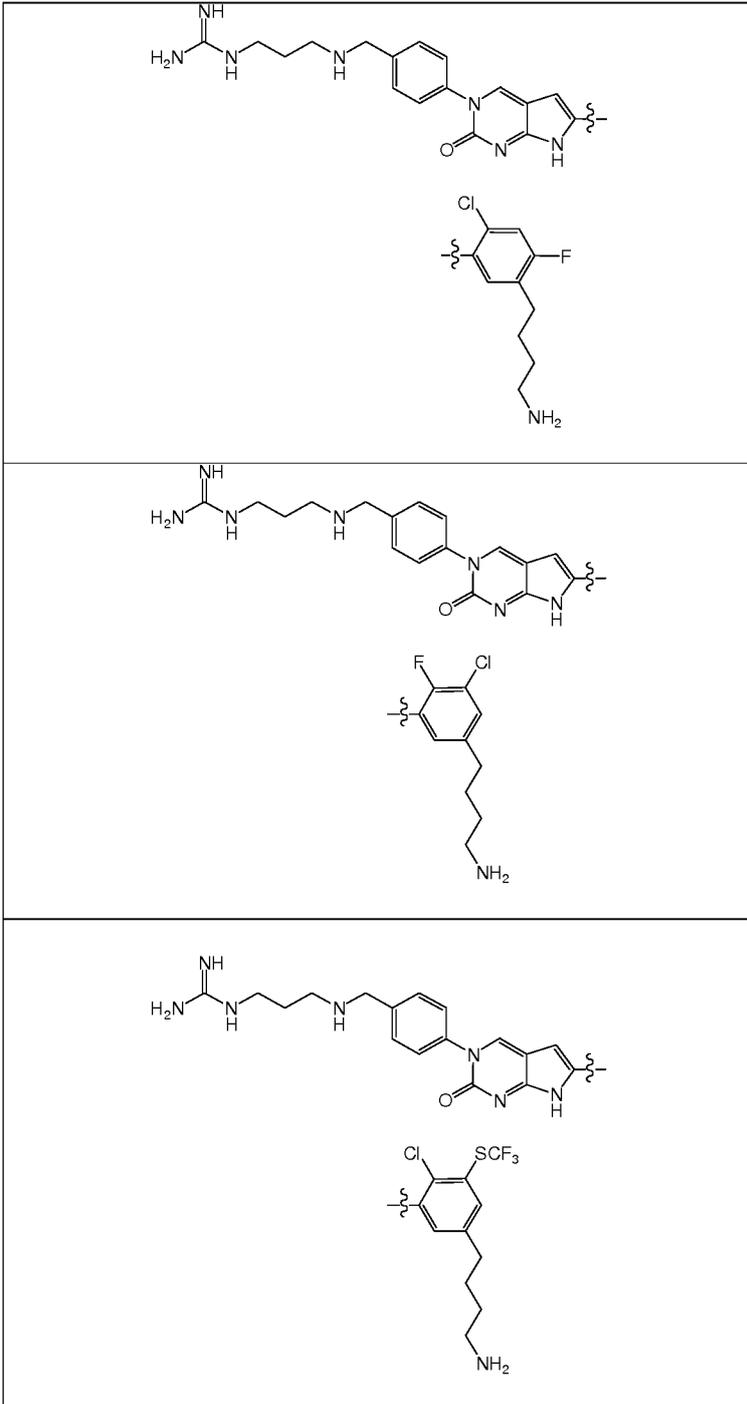
y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre en cualquier heterociclo en el compuesto están sin oxidar u oxidados ( $N \rightarrow O$  y  $S(O)_p$ , en el que  $p = 1$  o  $2$ ).

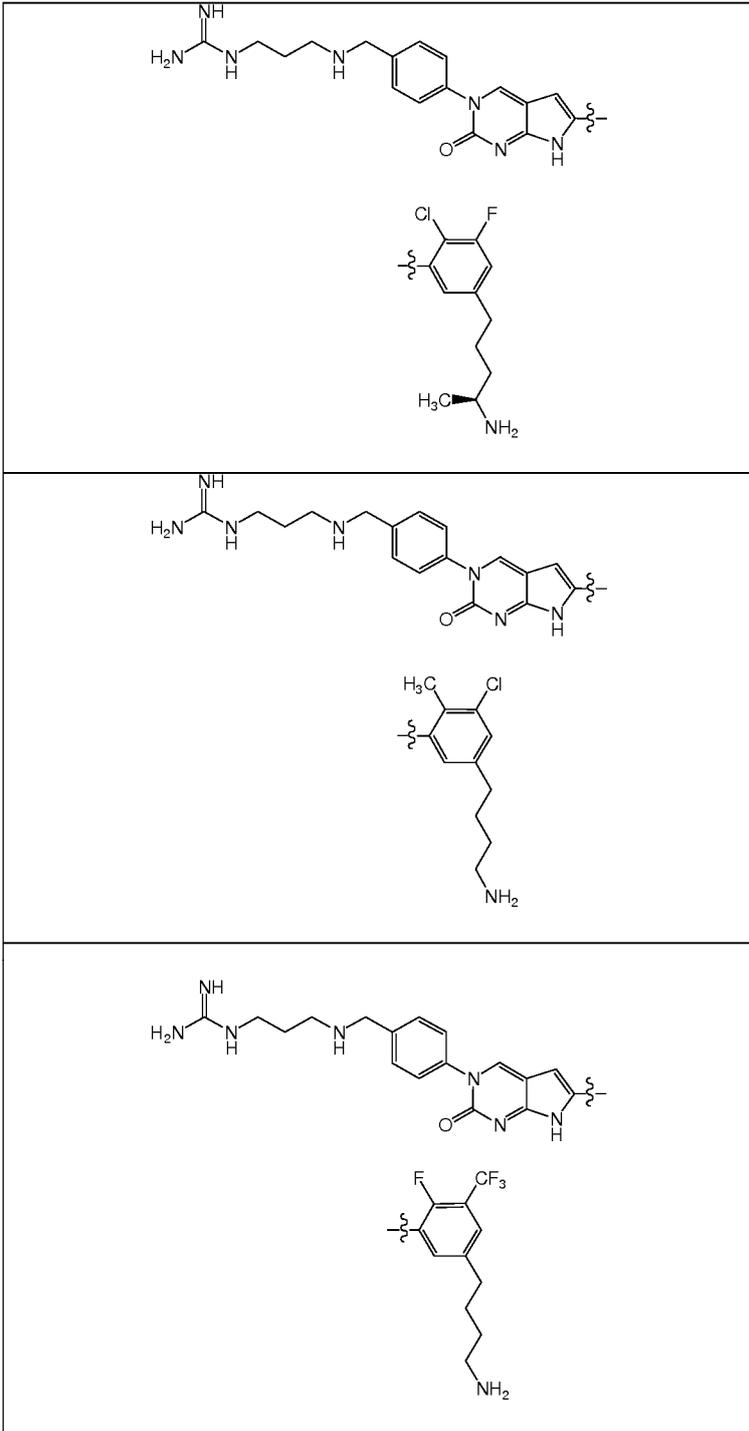
15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

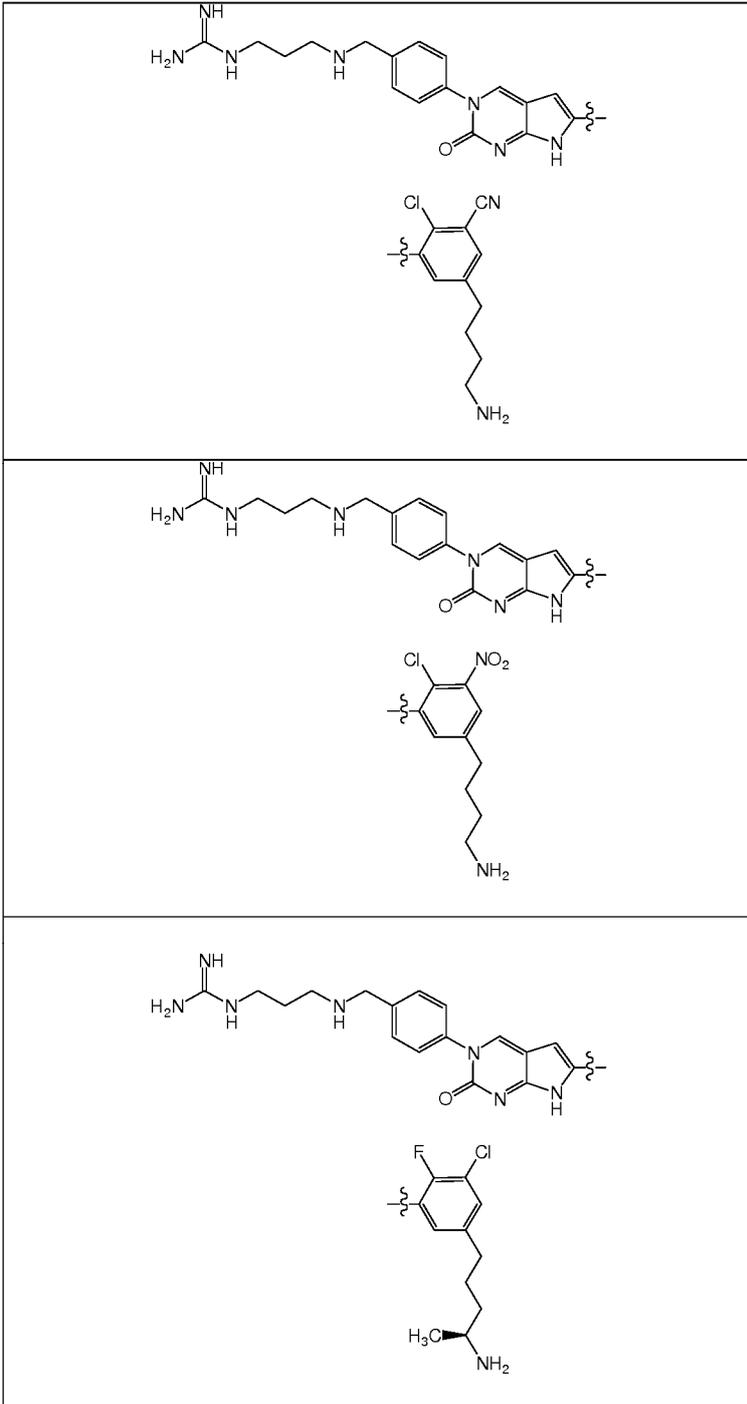
**Estructura**

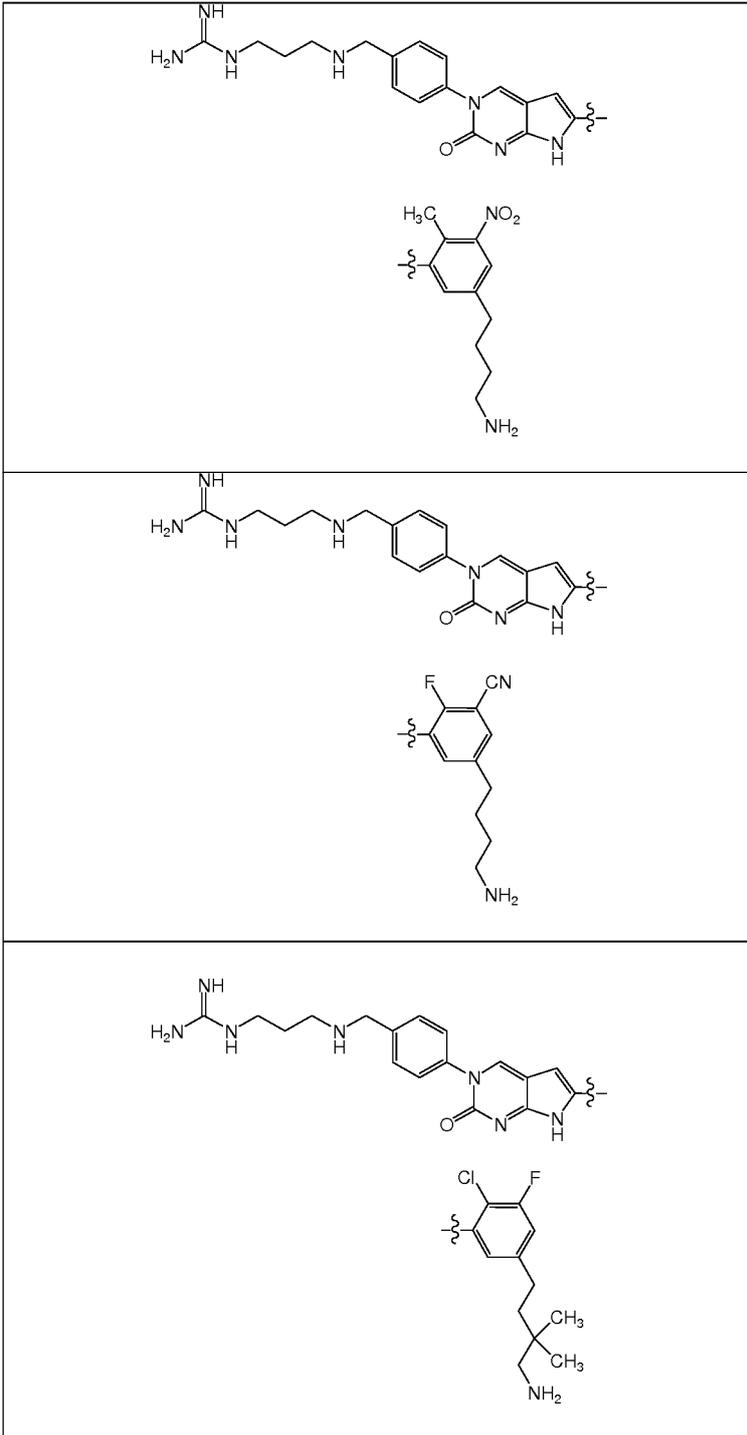


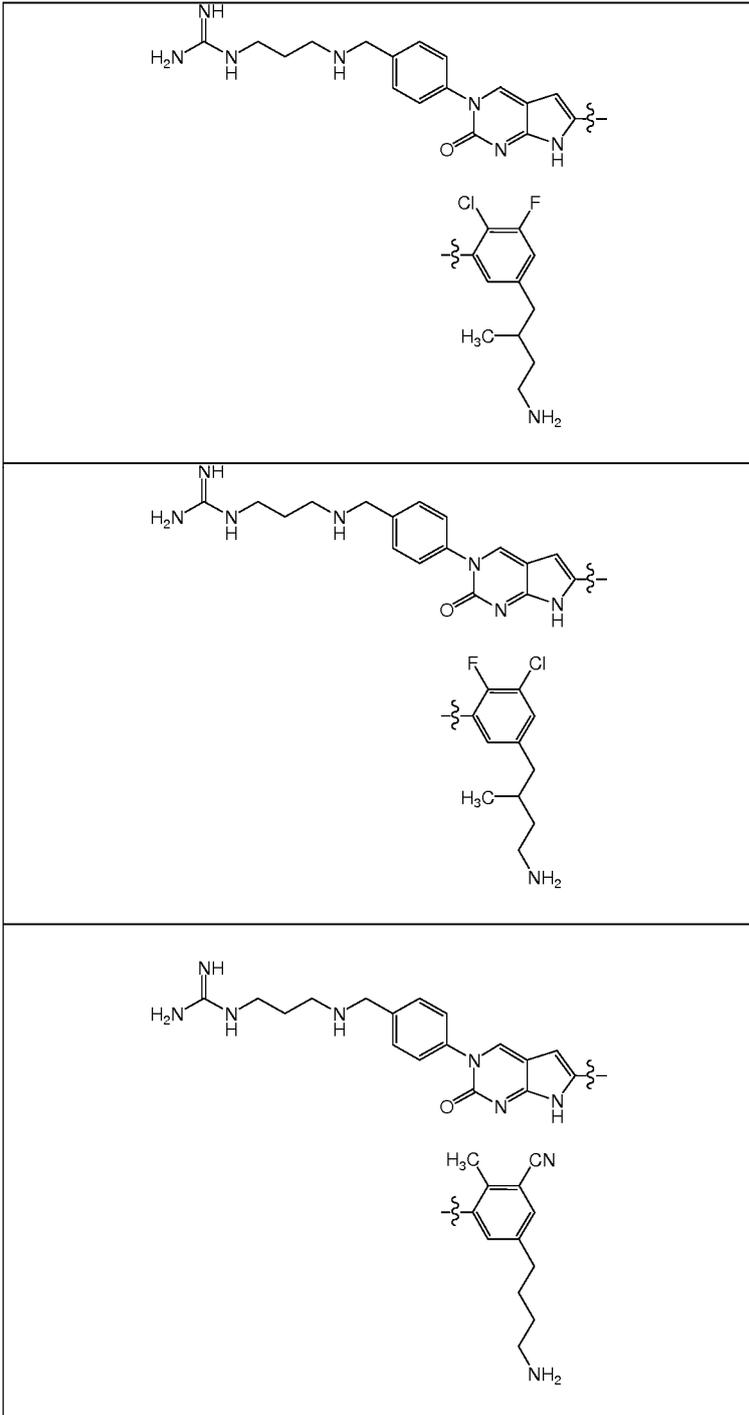


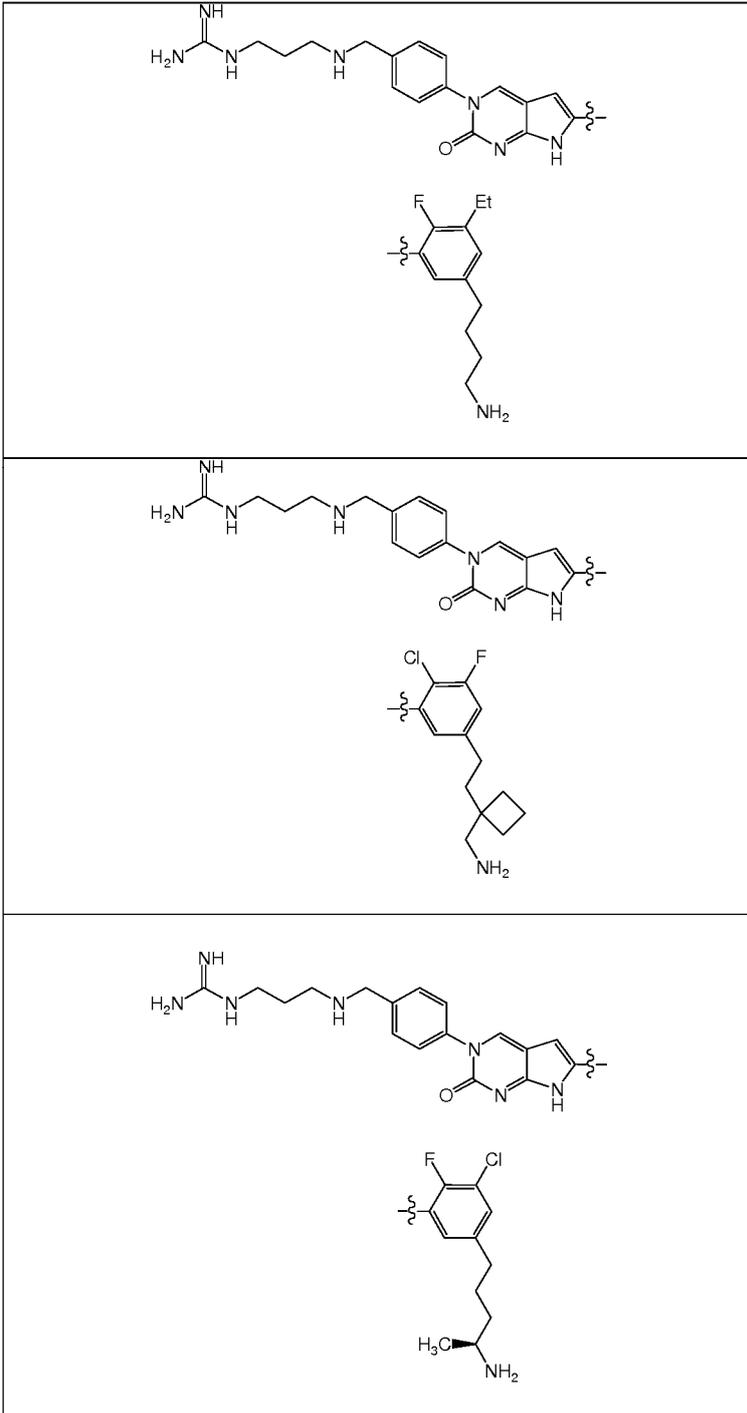


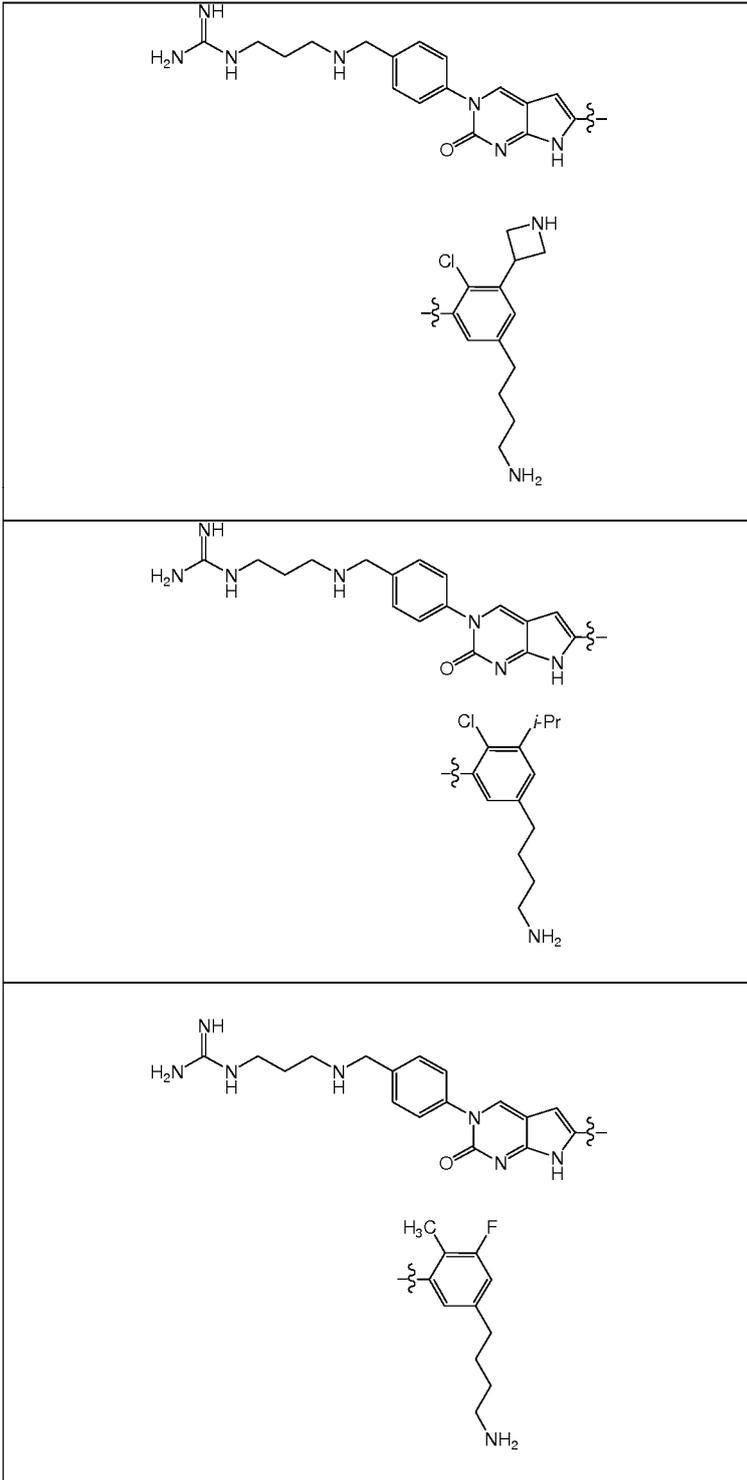


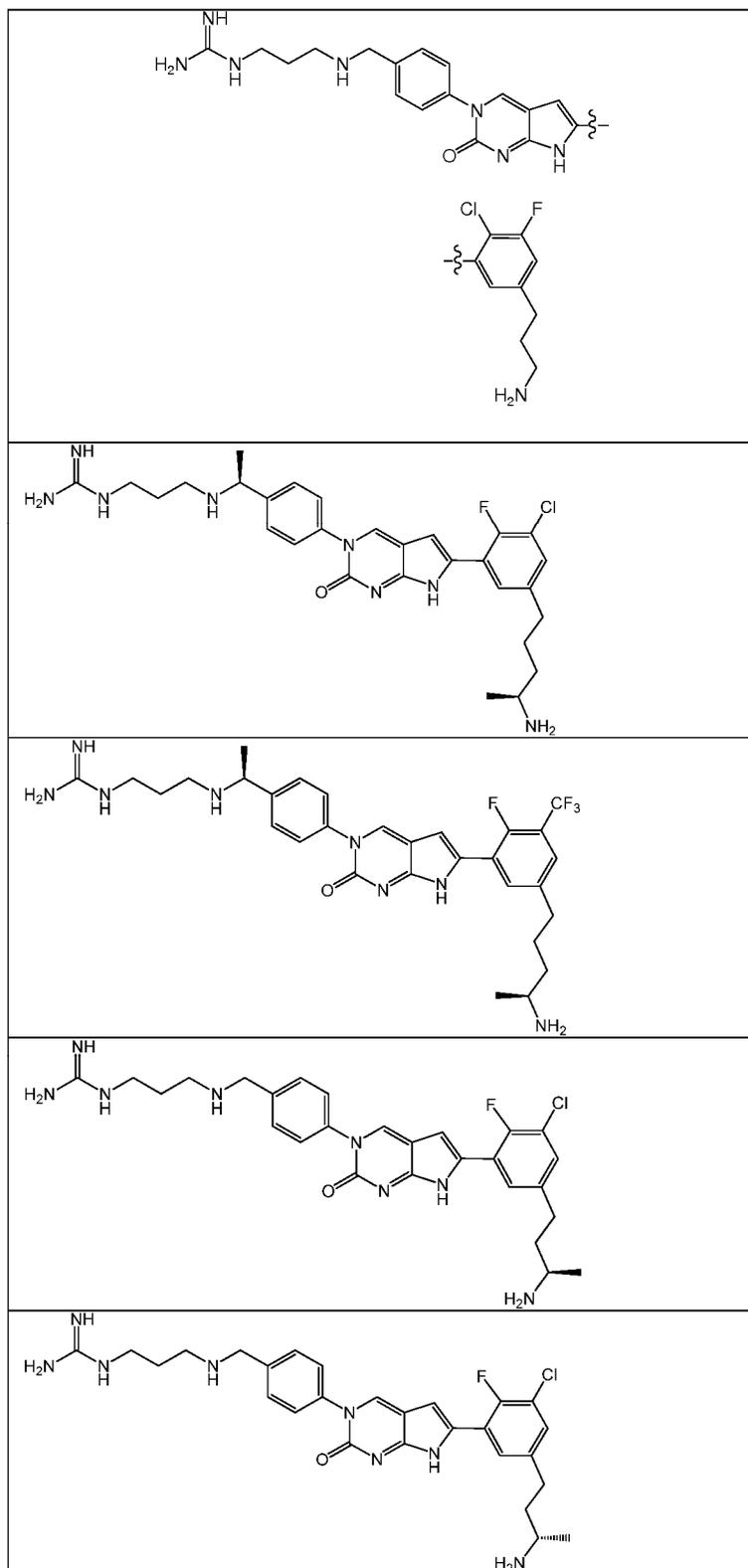


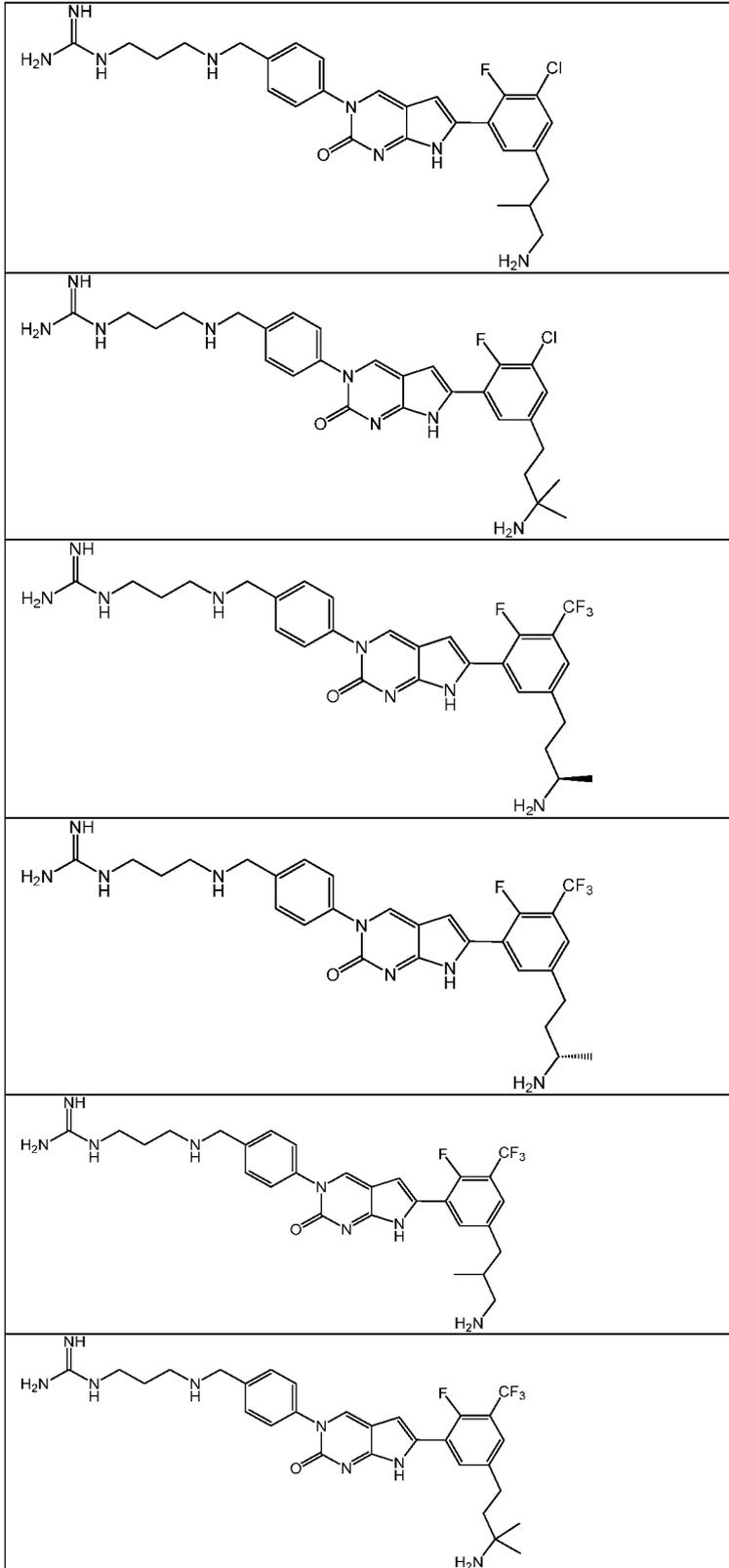


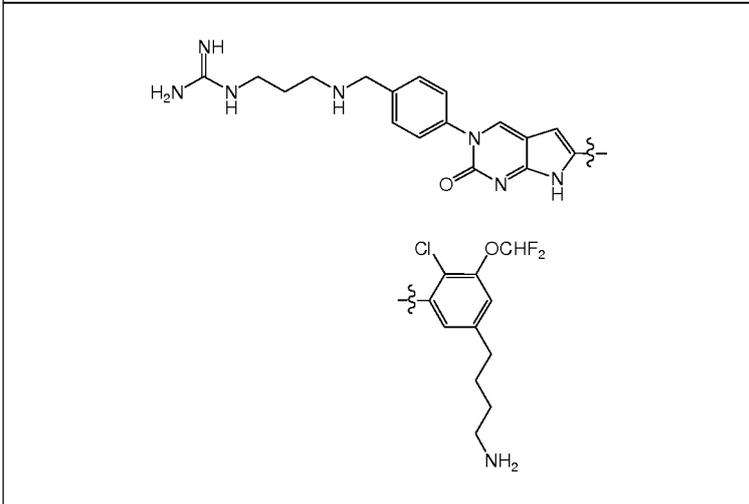
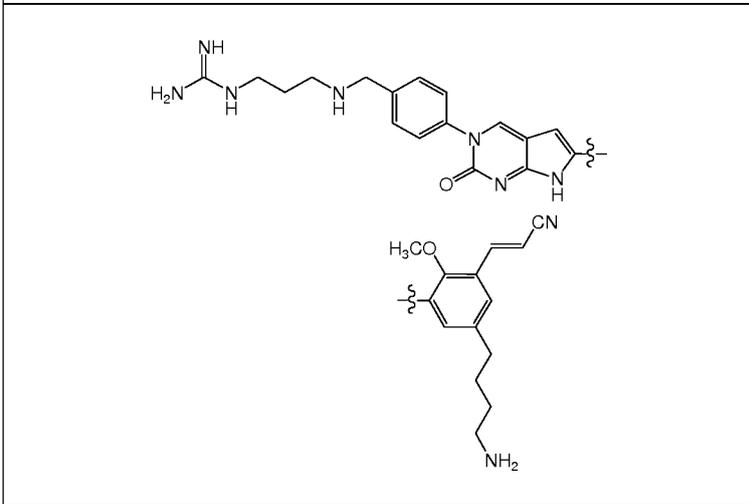
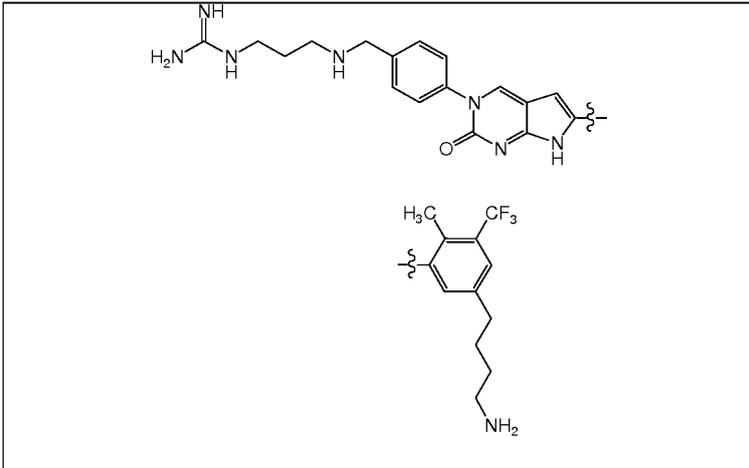


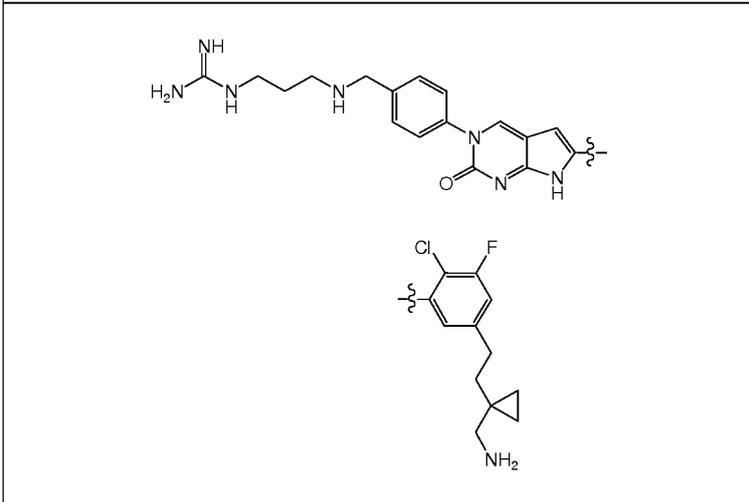
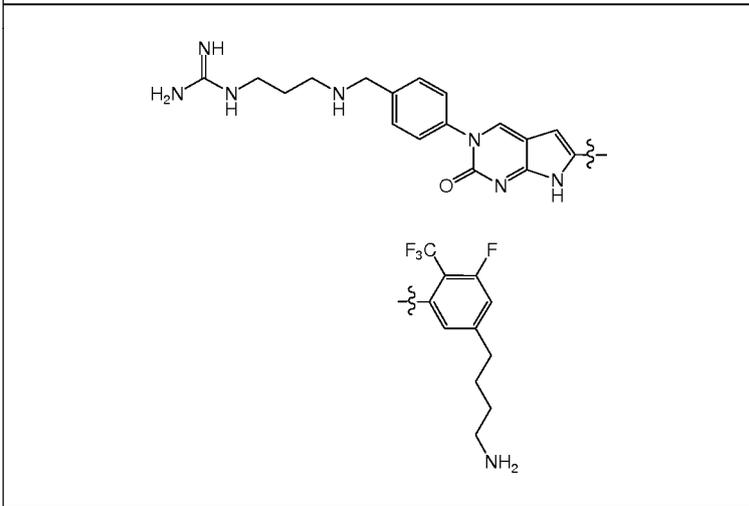
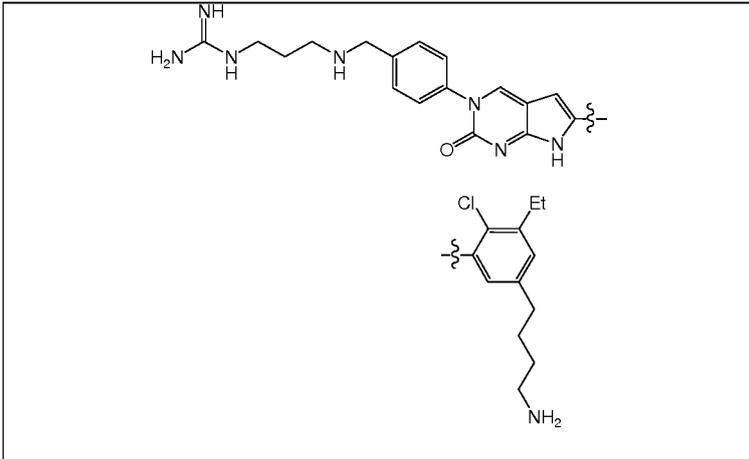


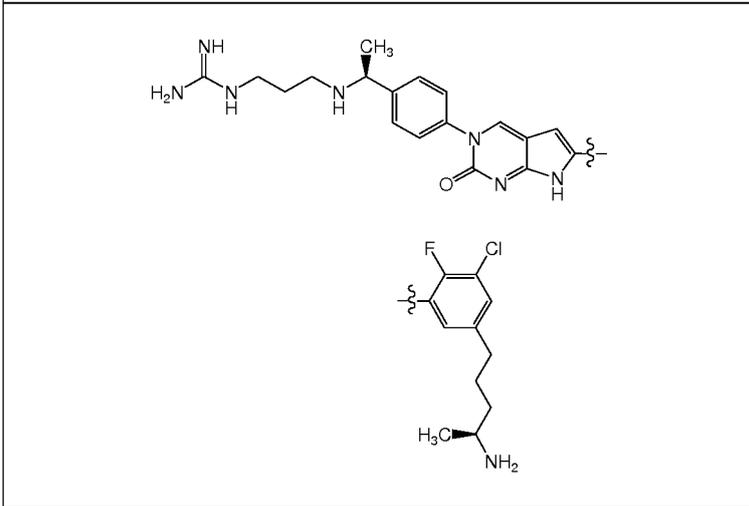
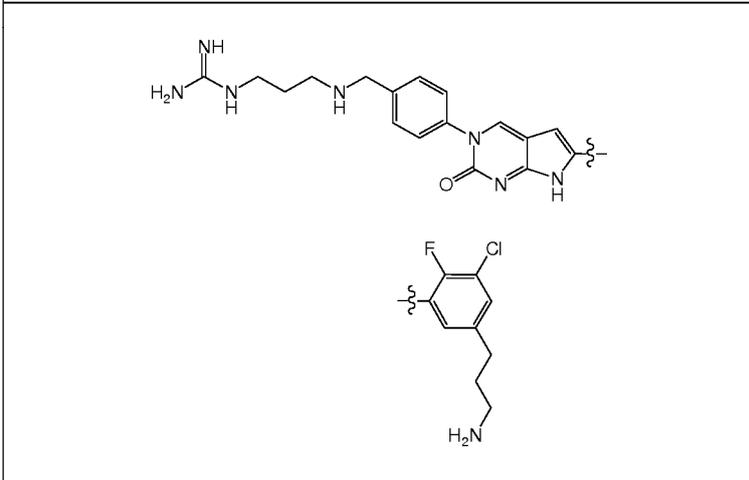
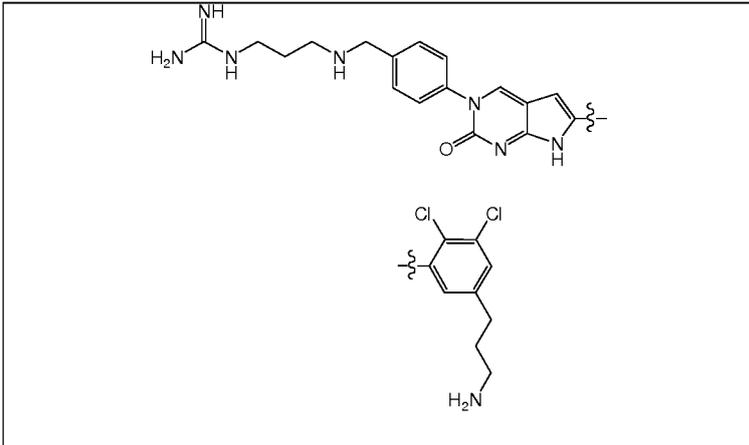


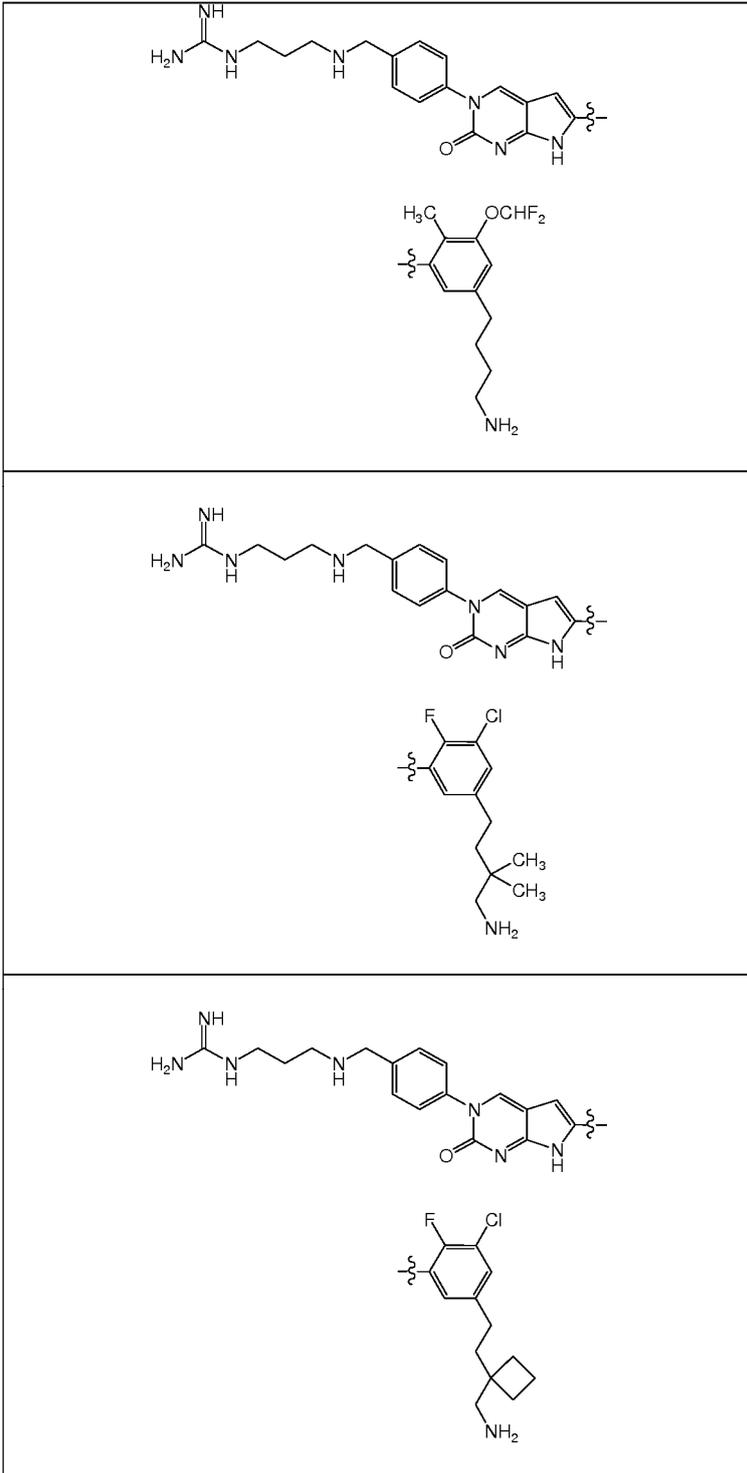


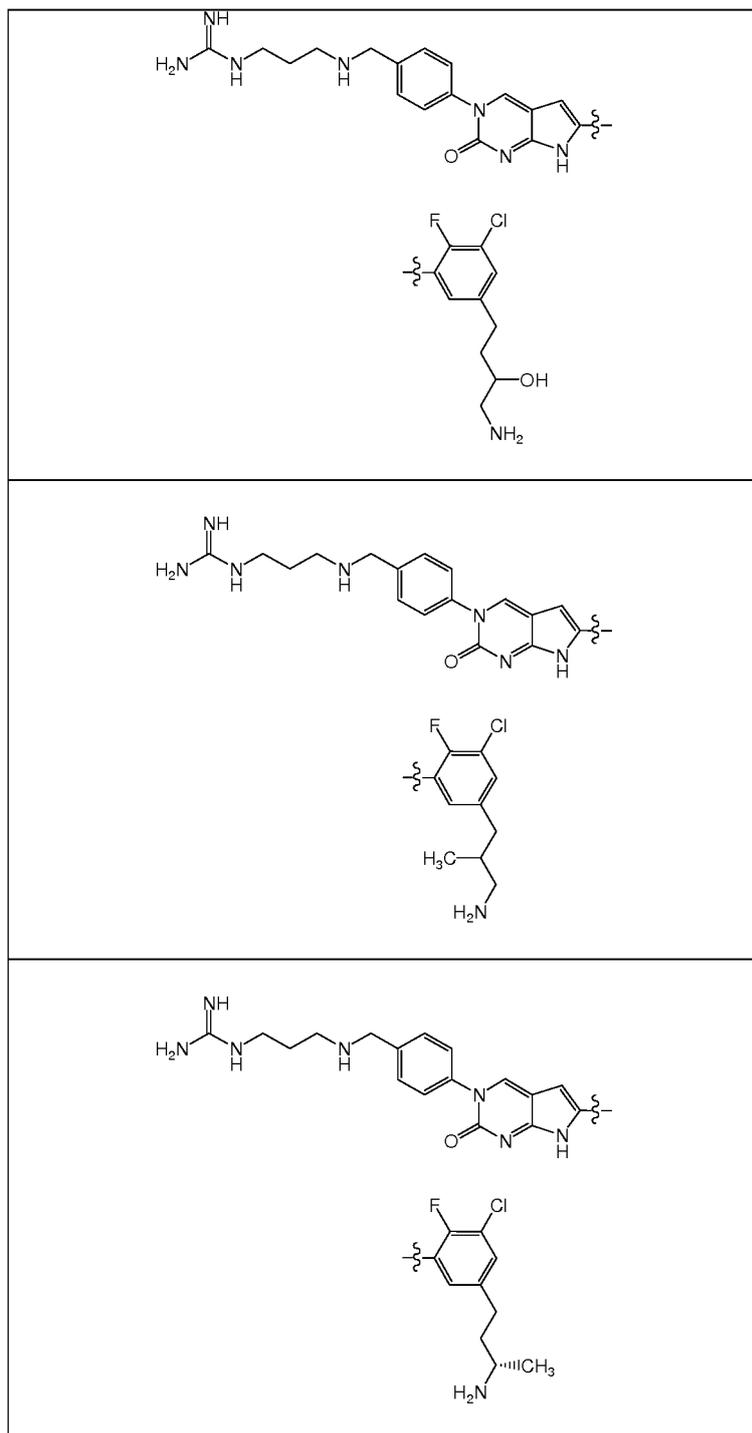


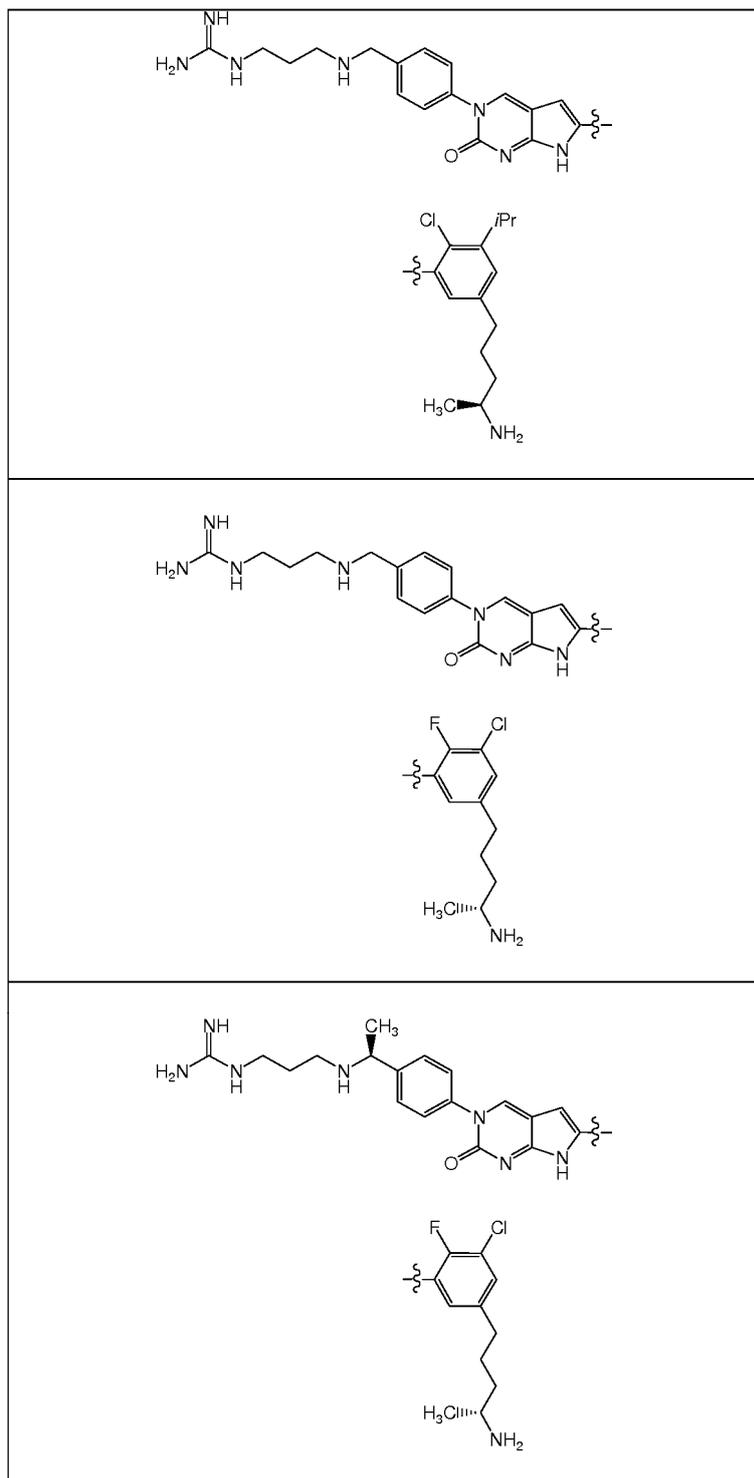


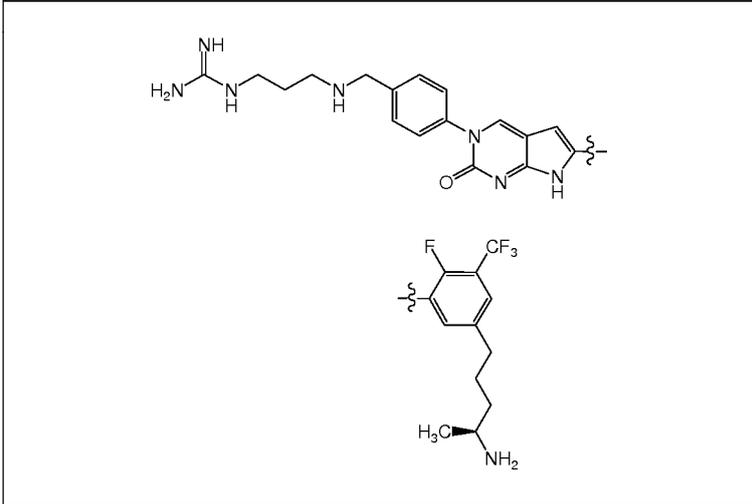
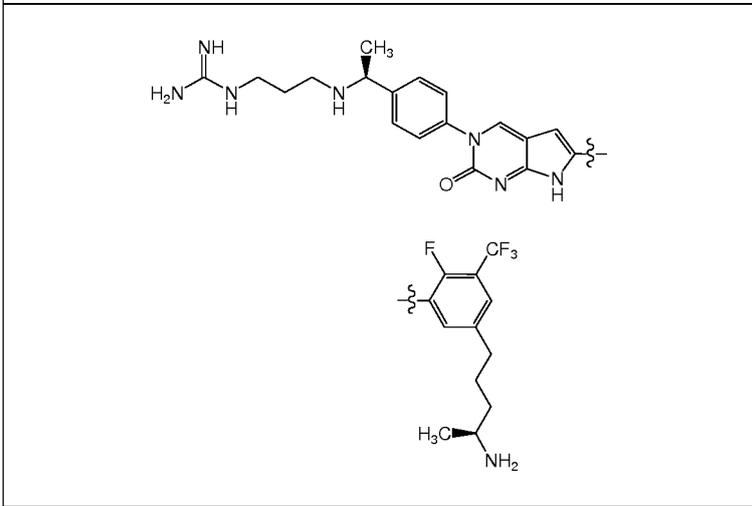
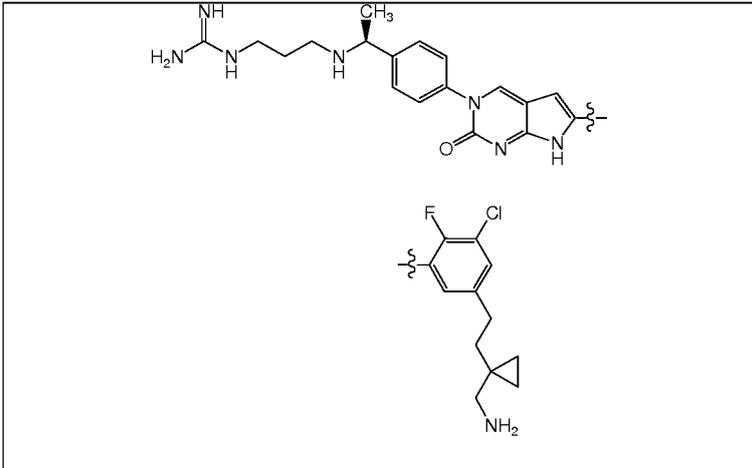


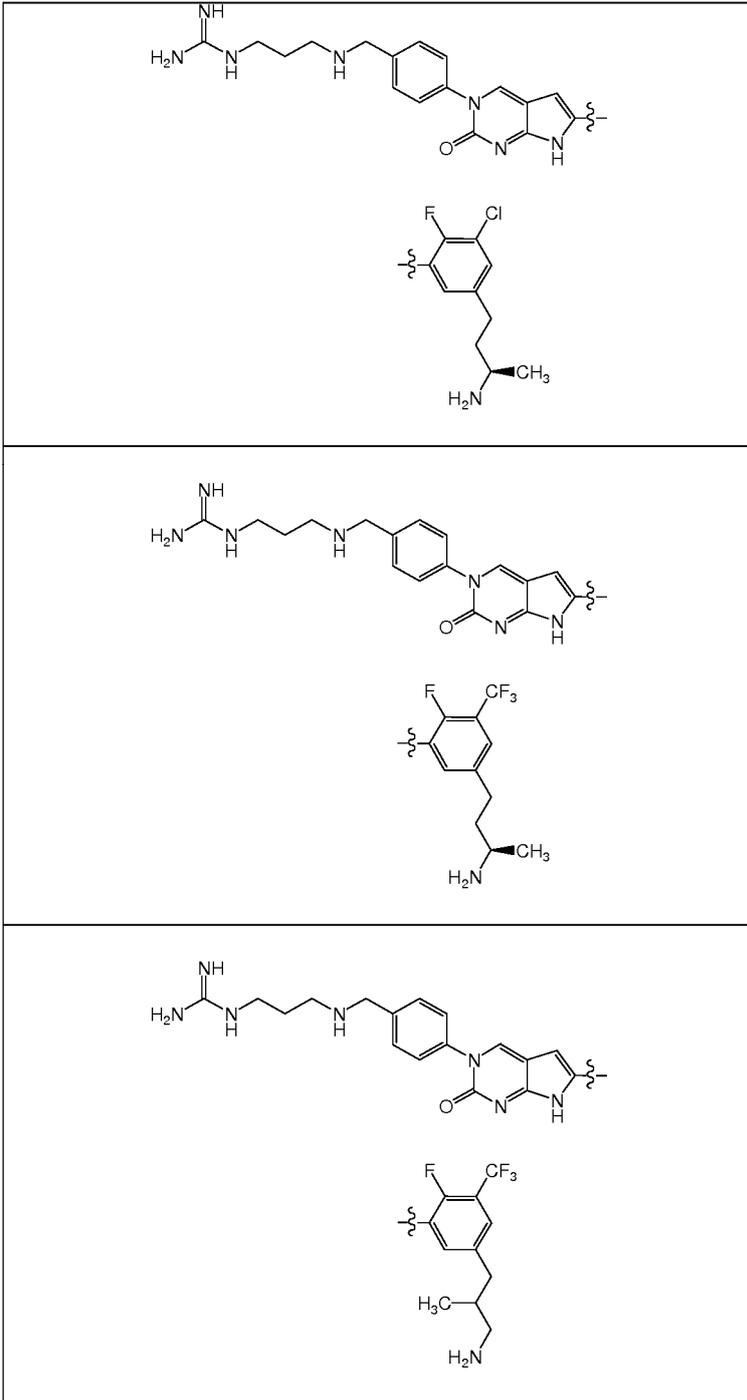


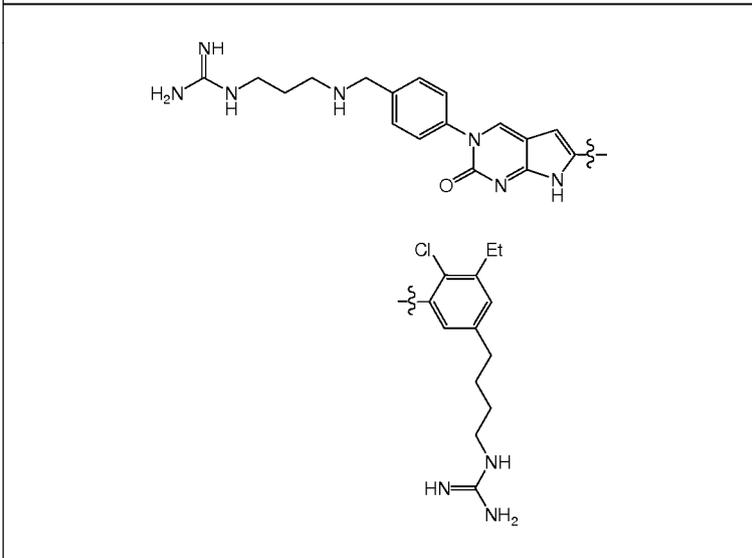
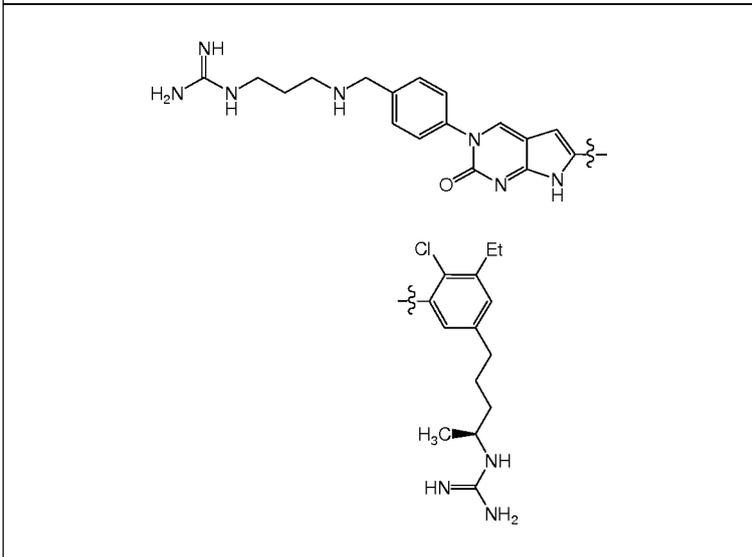
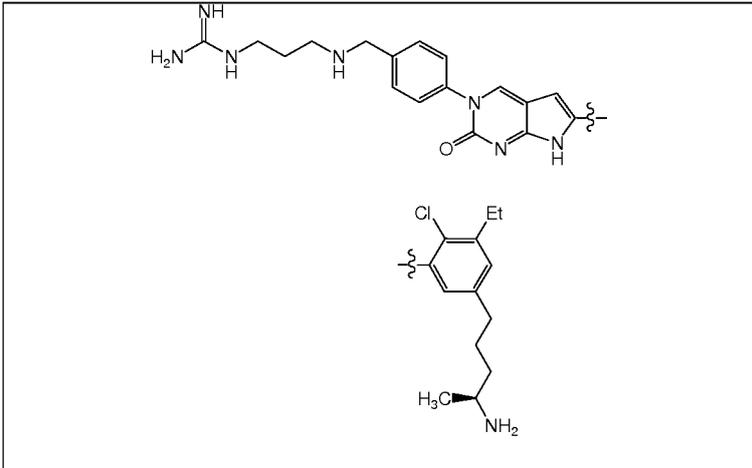


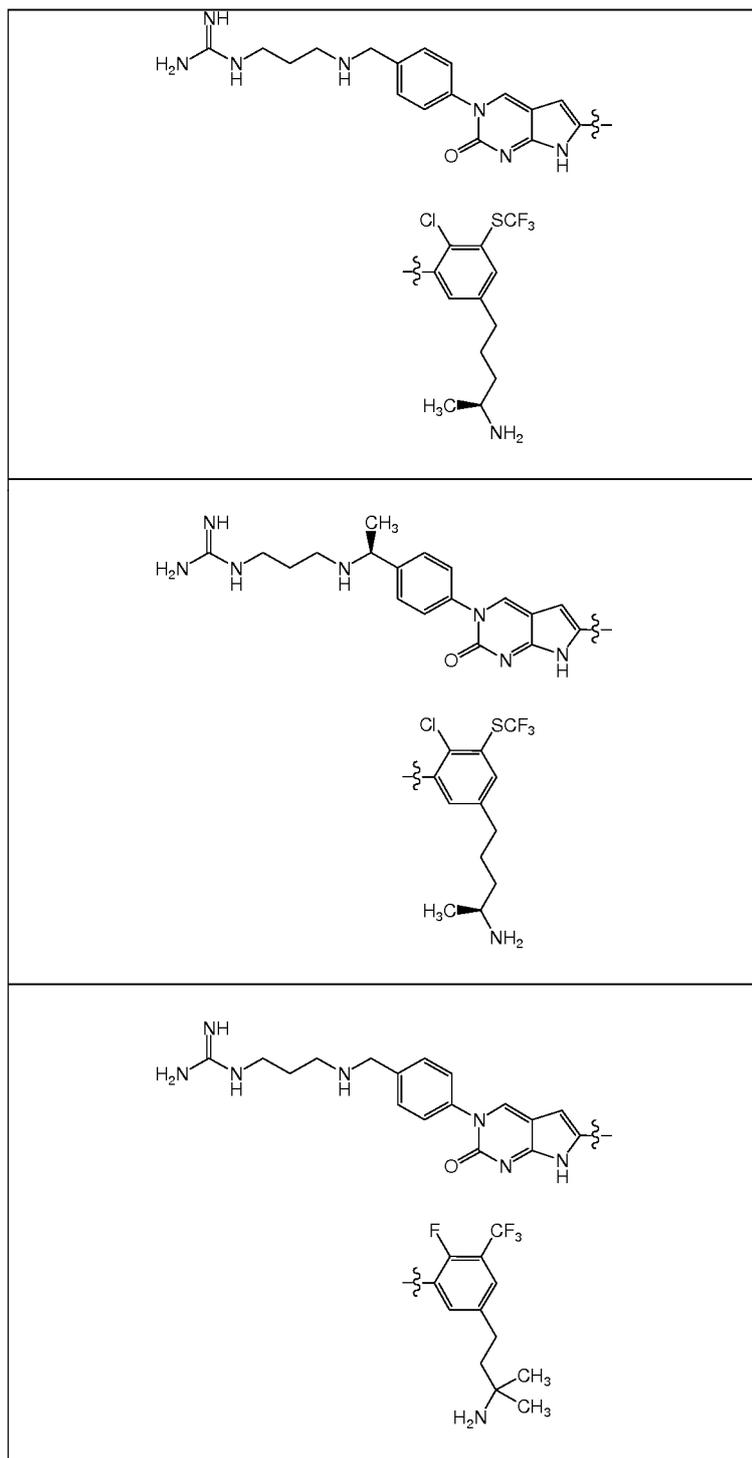


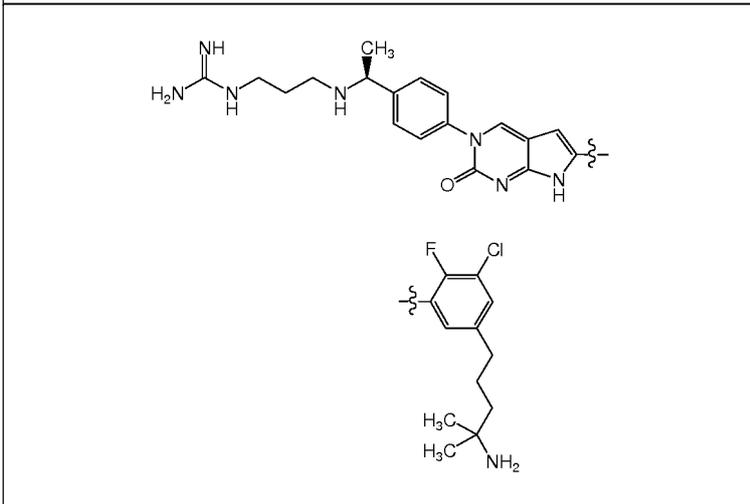
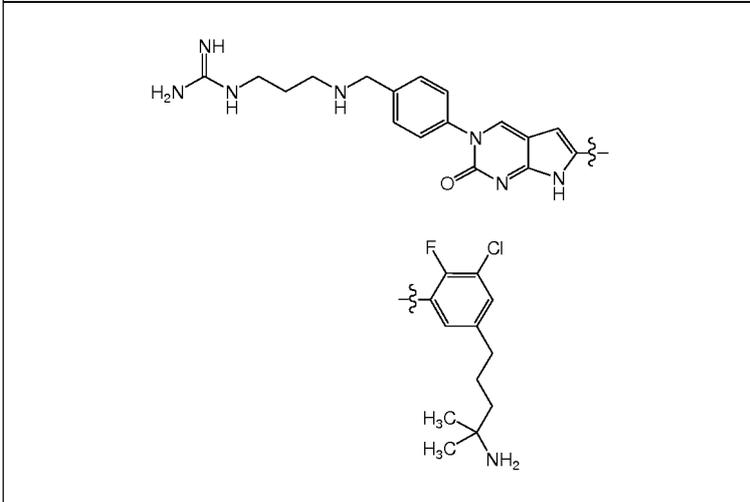
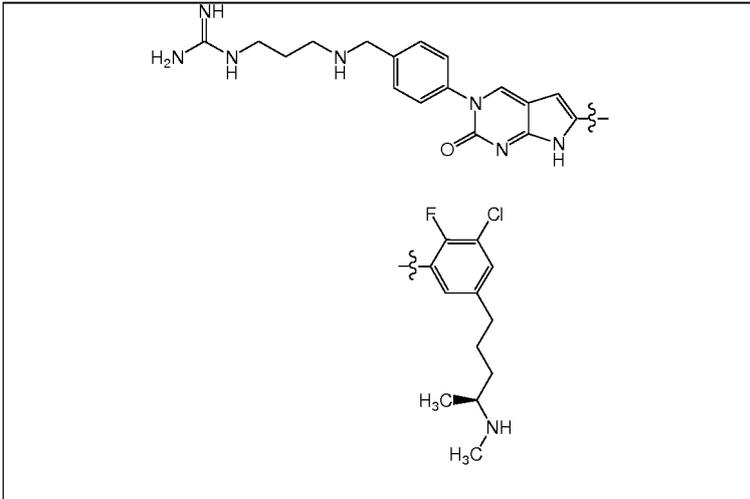


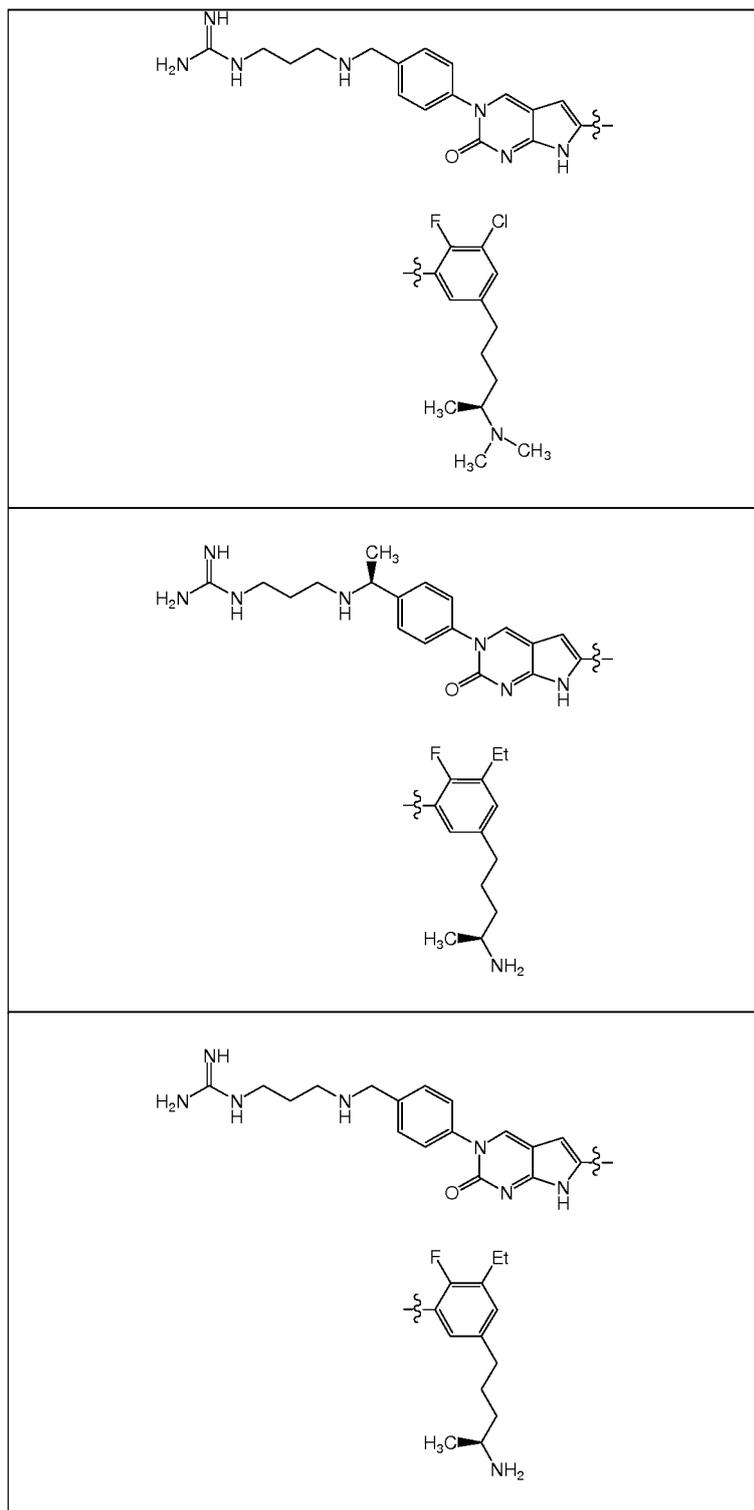


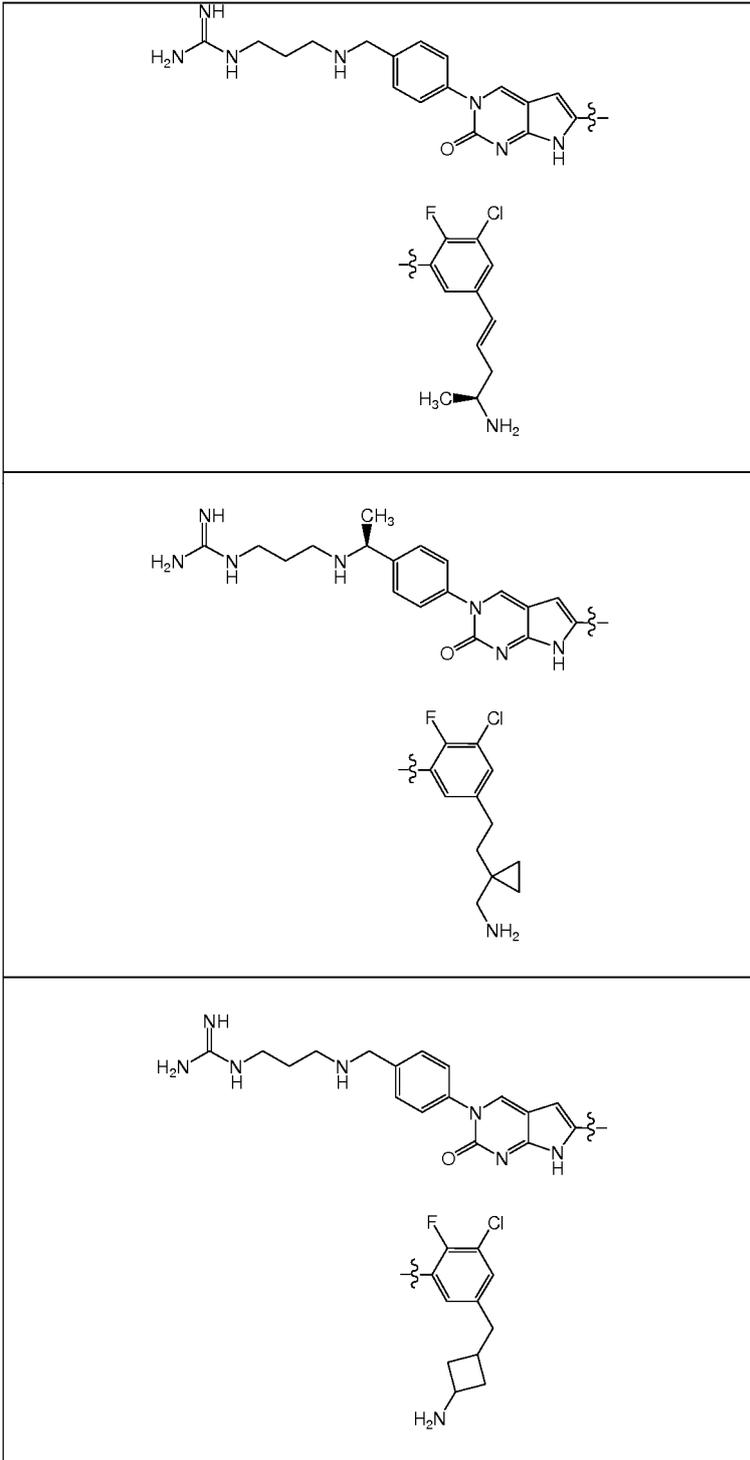


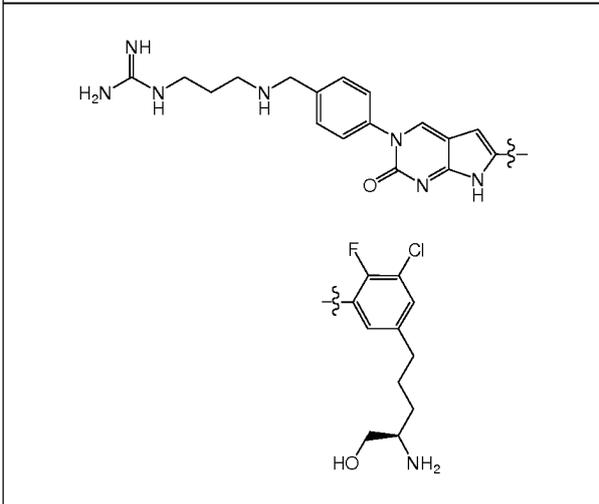
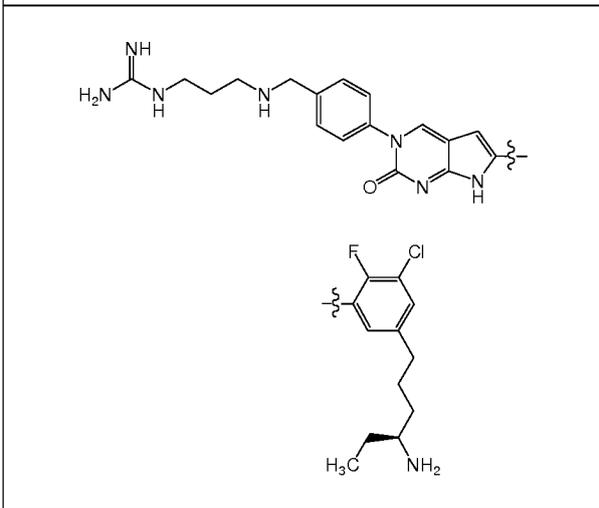
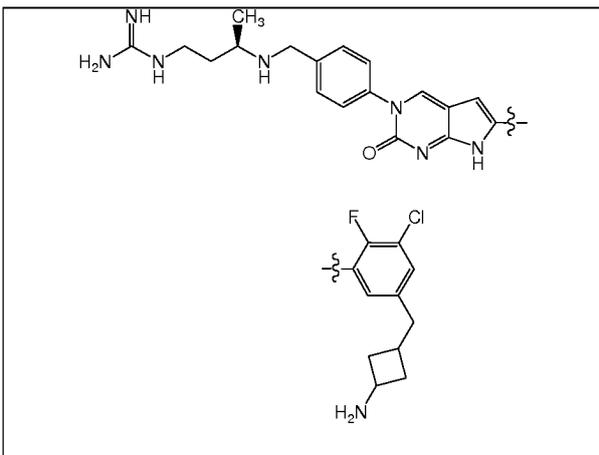


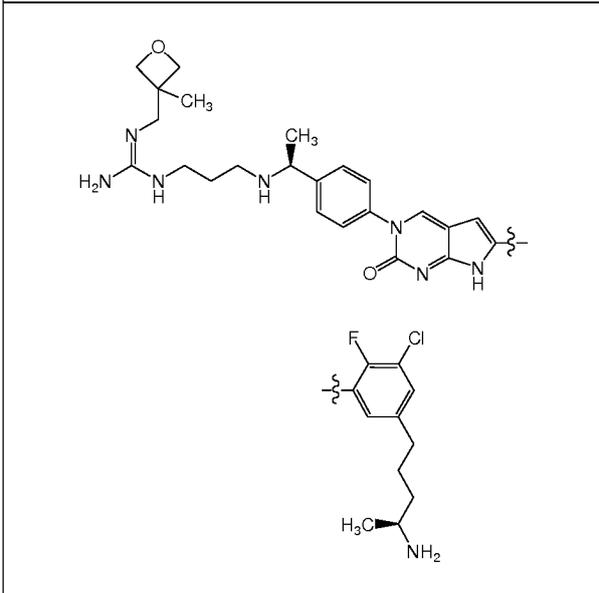
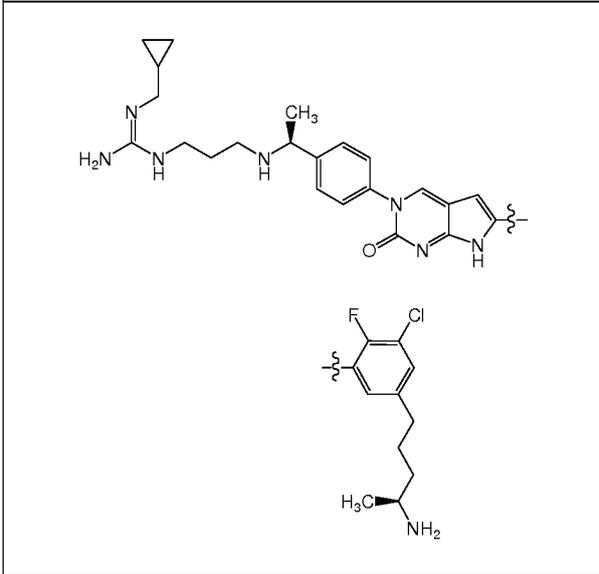
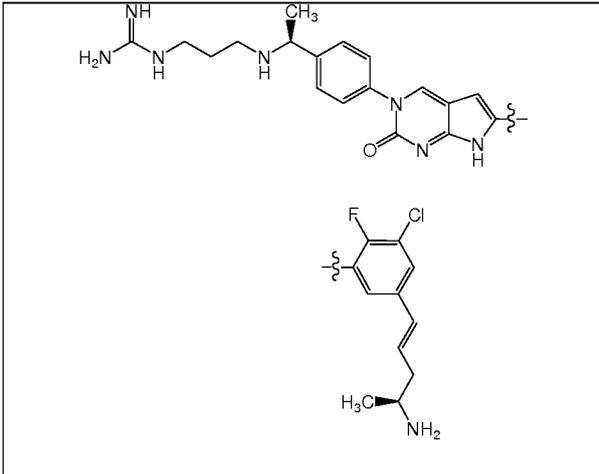


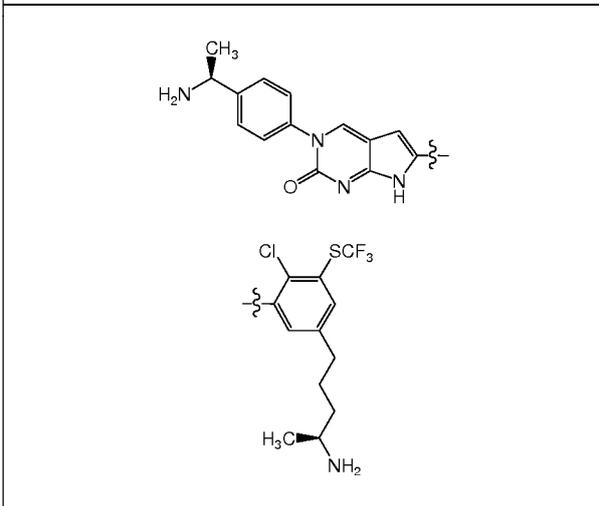
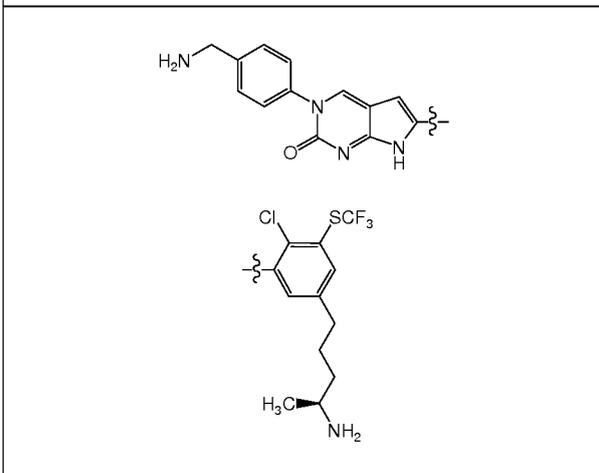
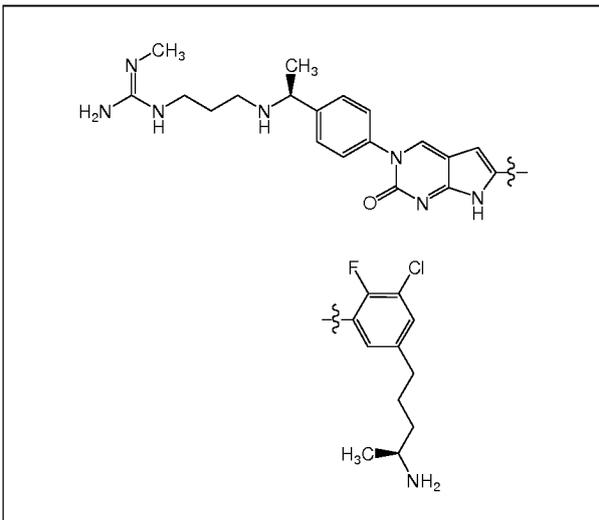


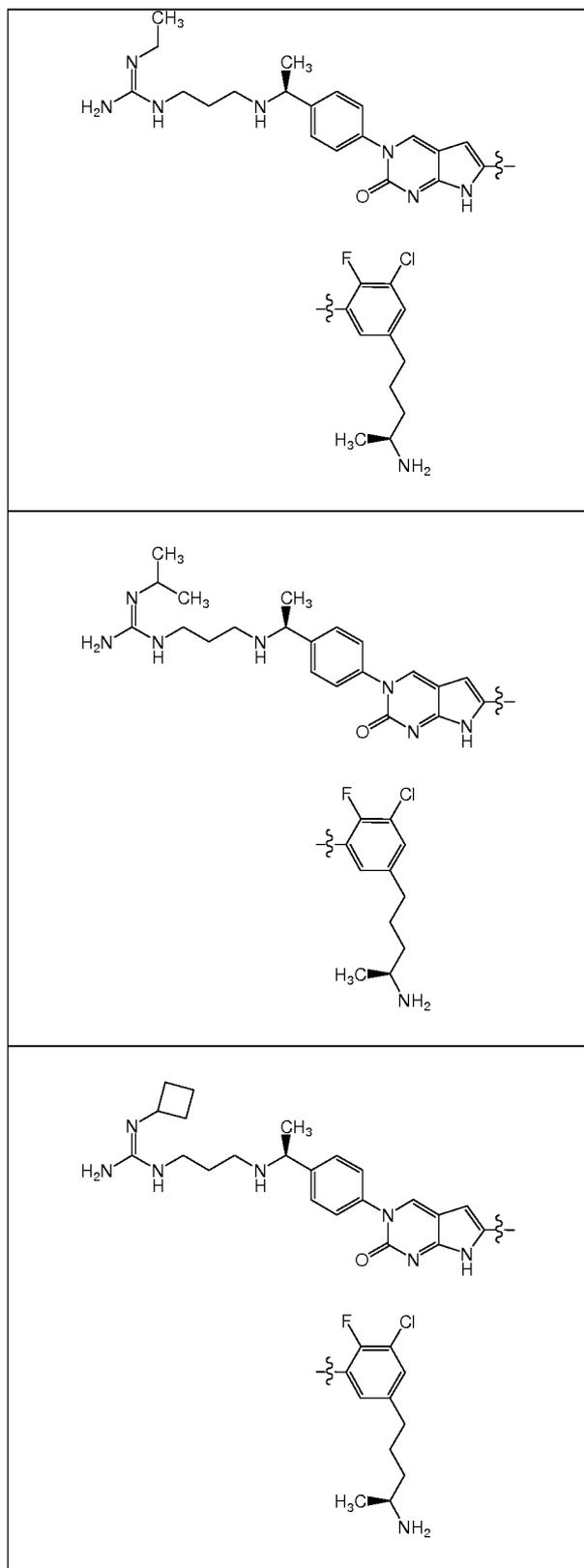


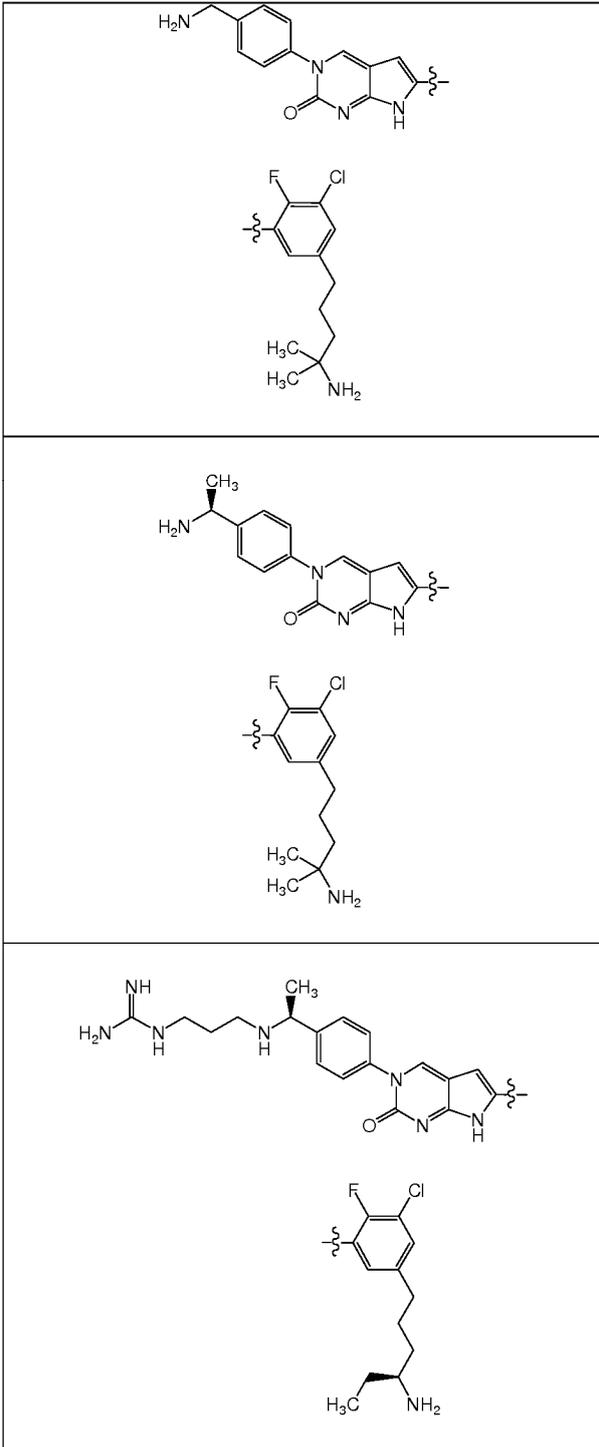


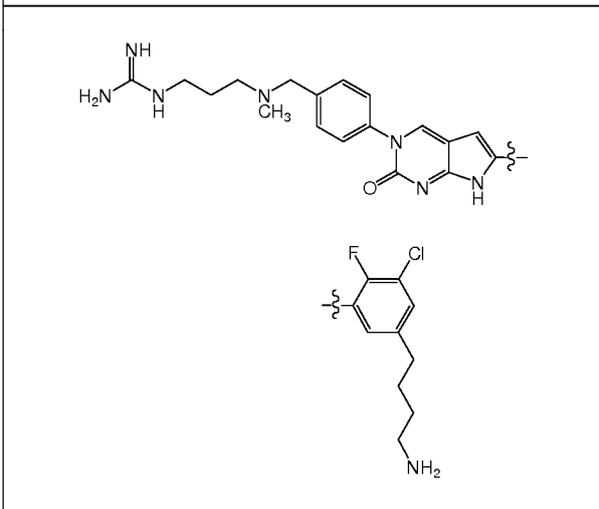
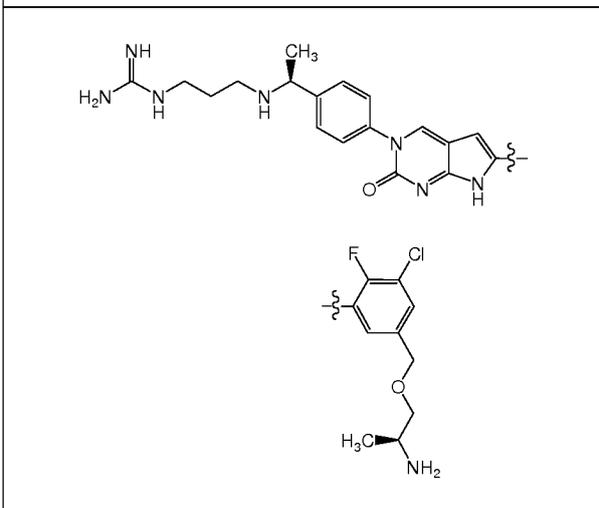
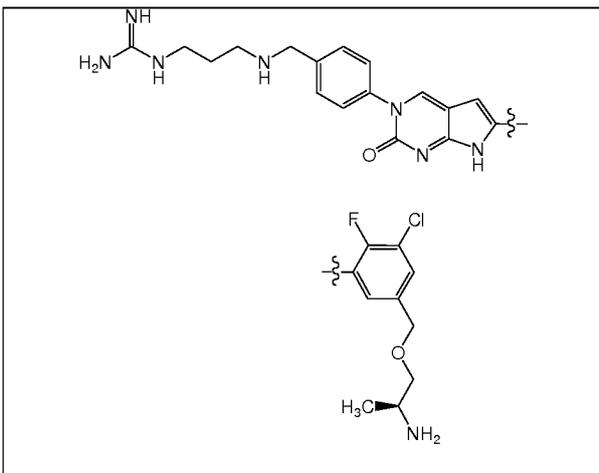


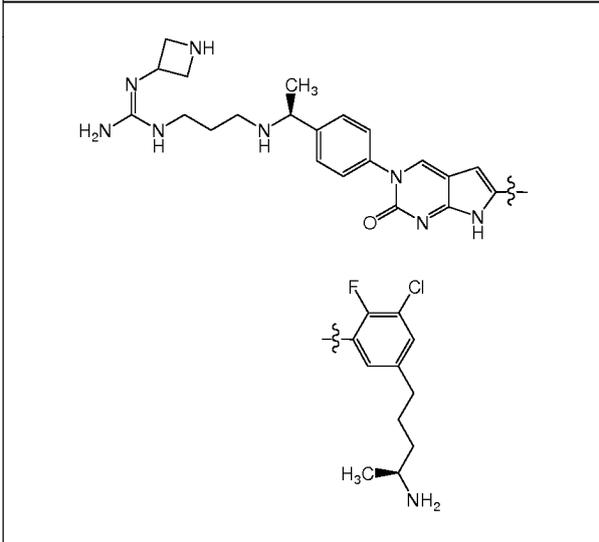
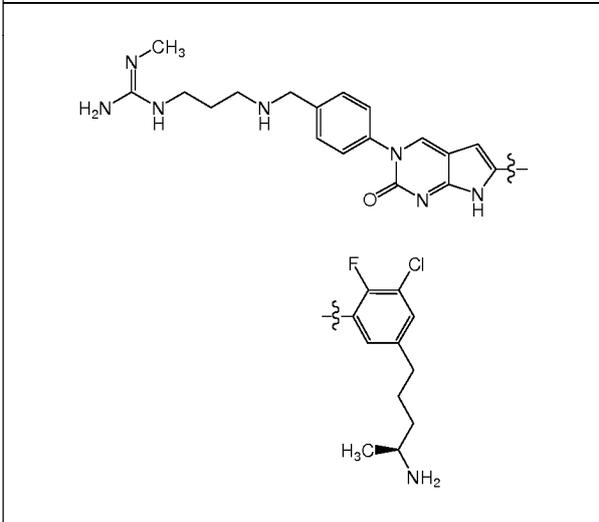
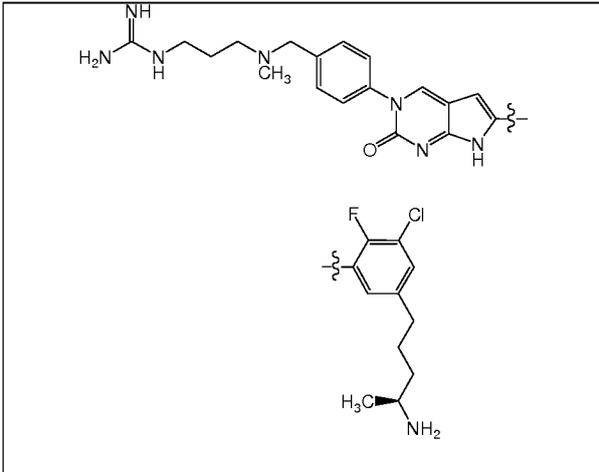


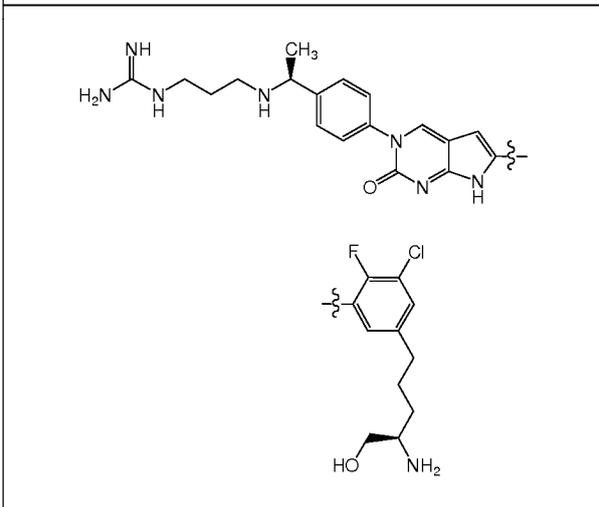
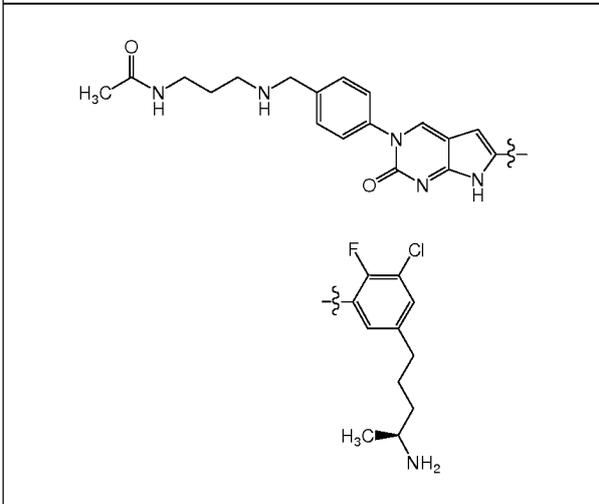
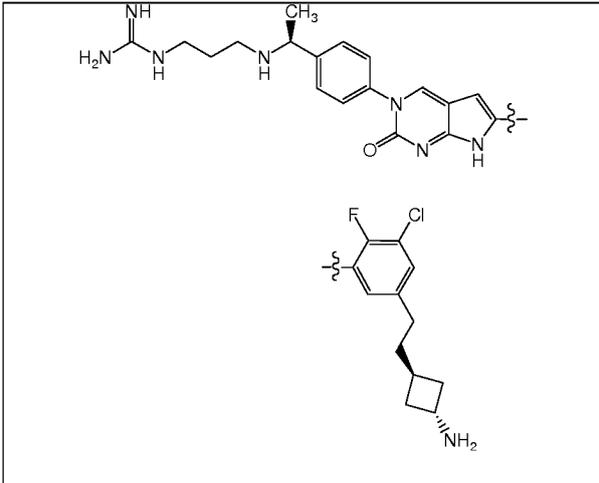


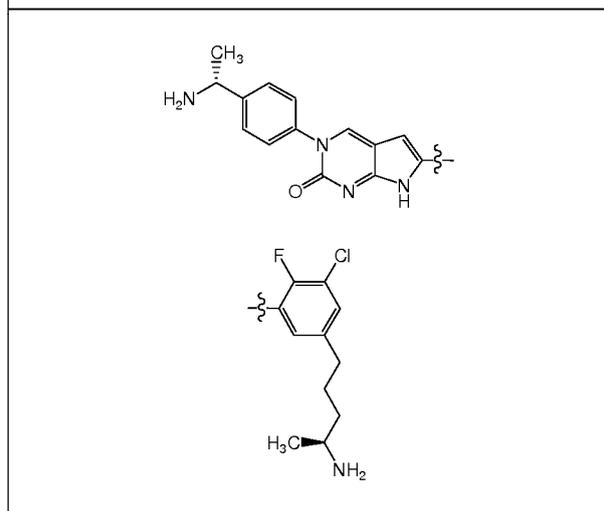
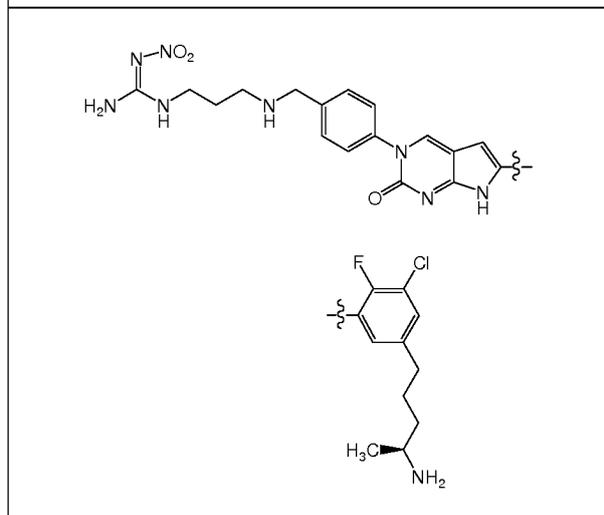
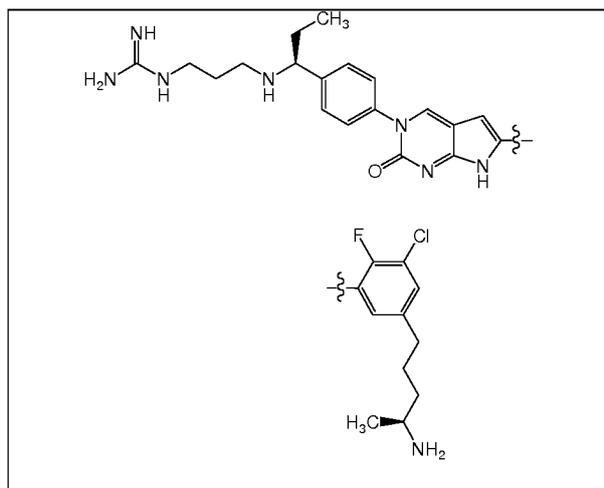


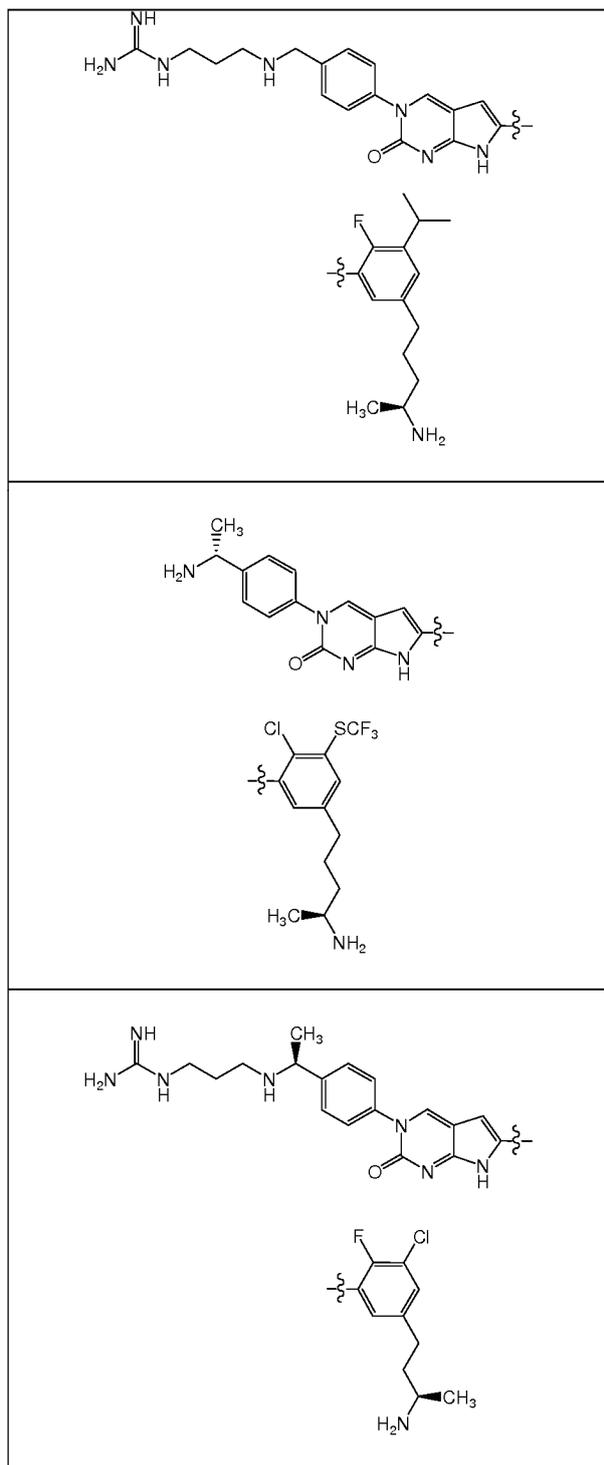


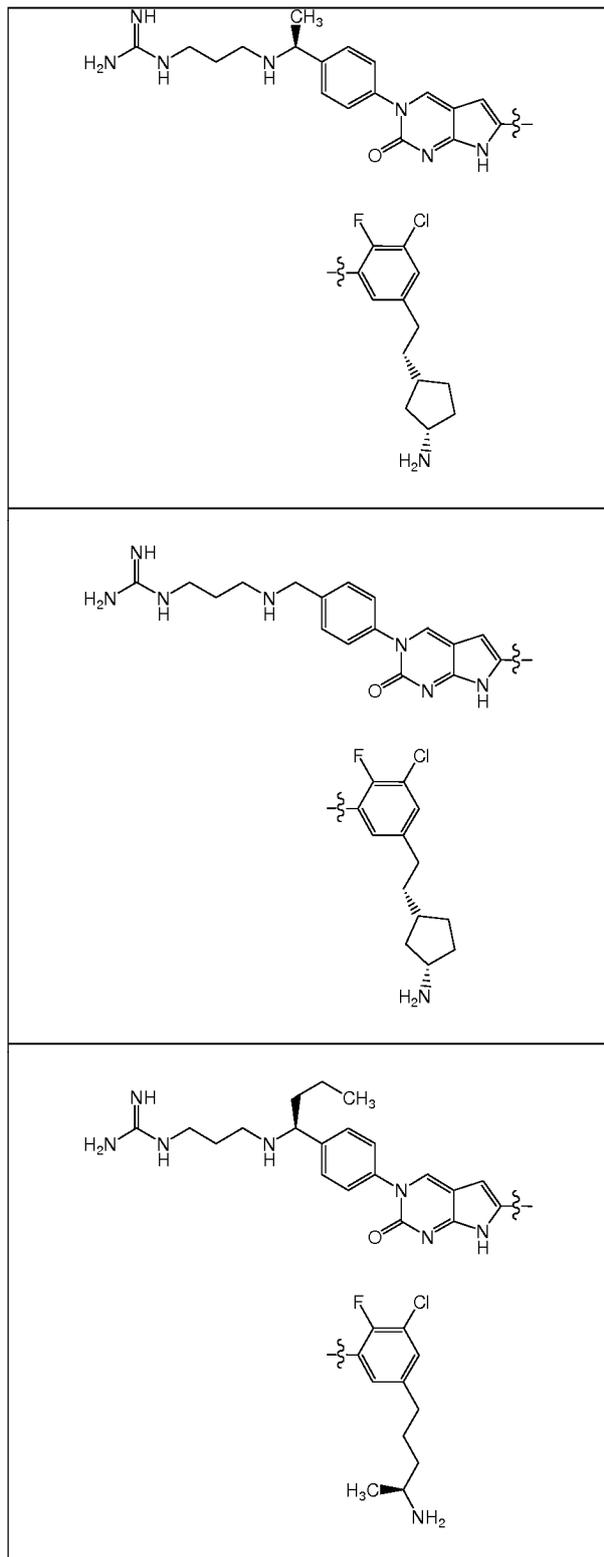




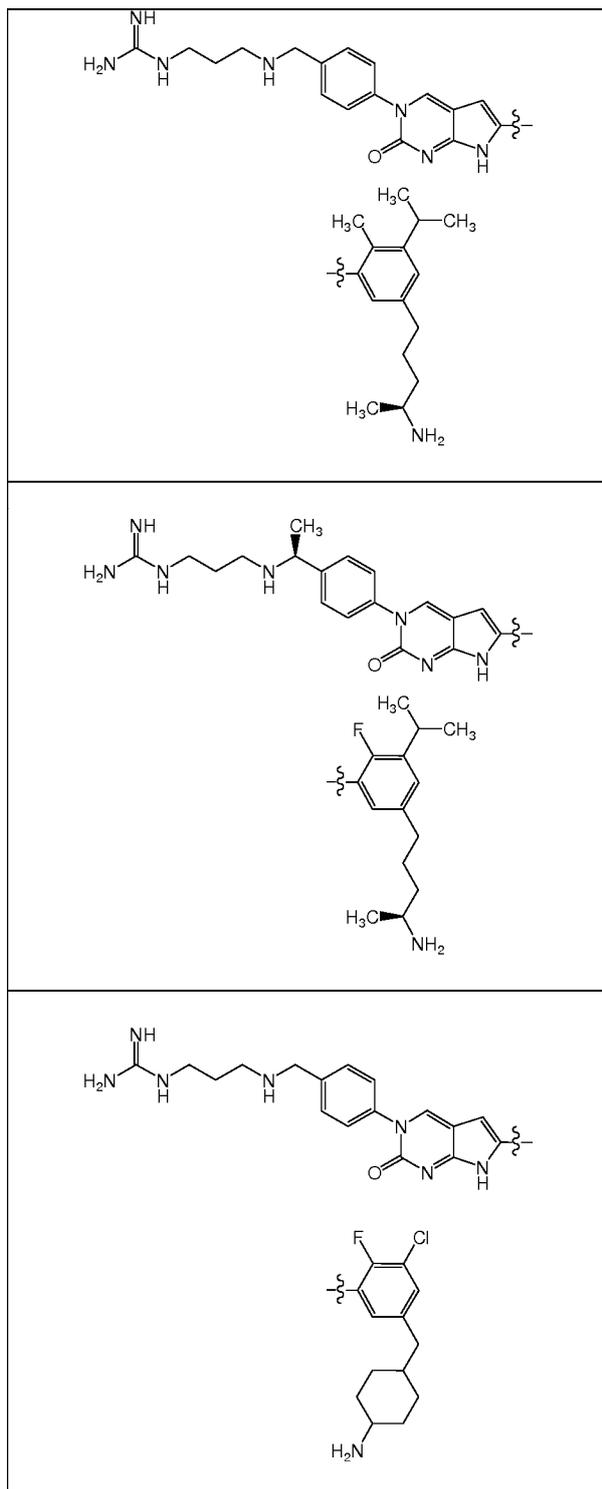


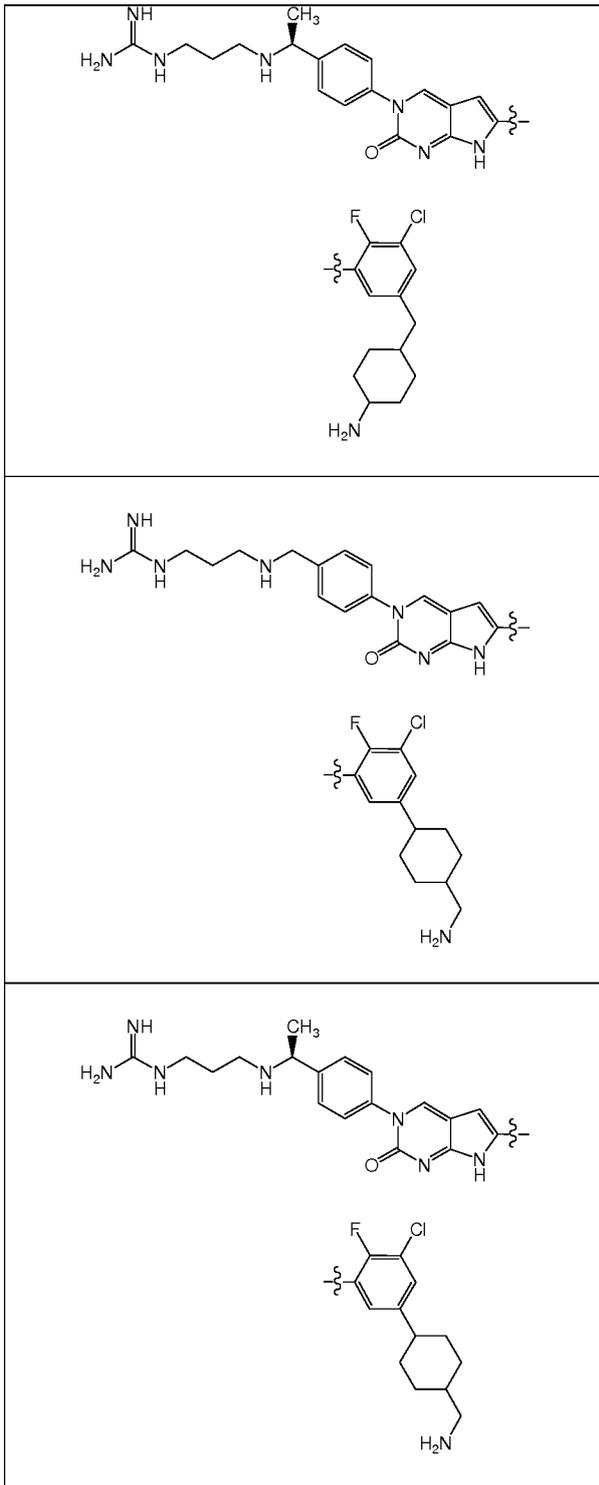


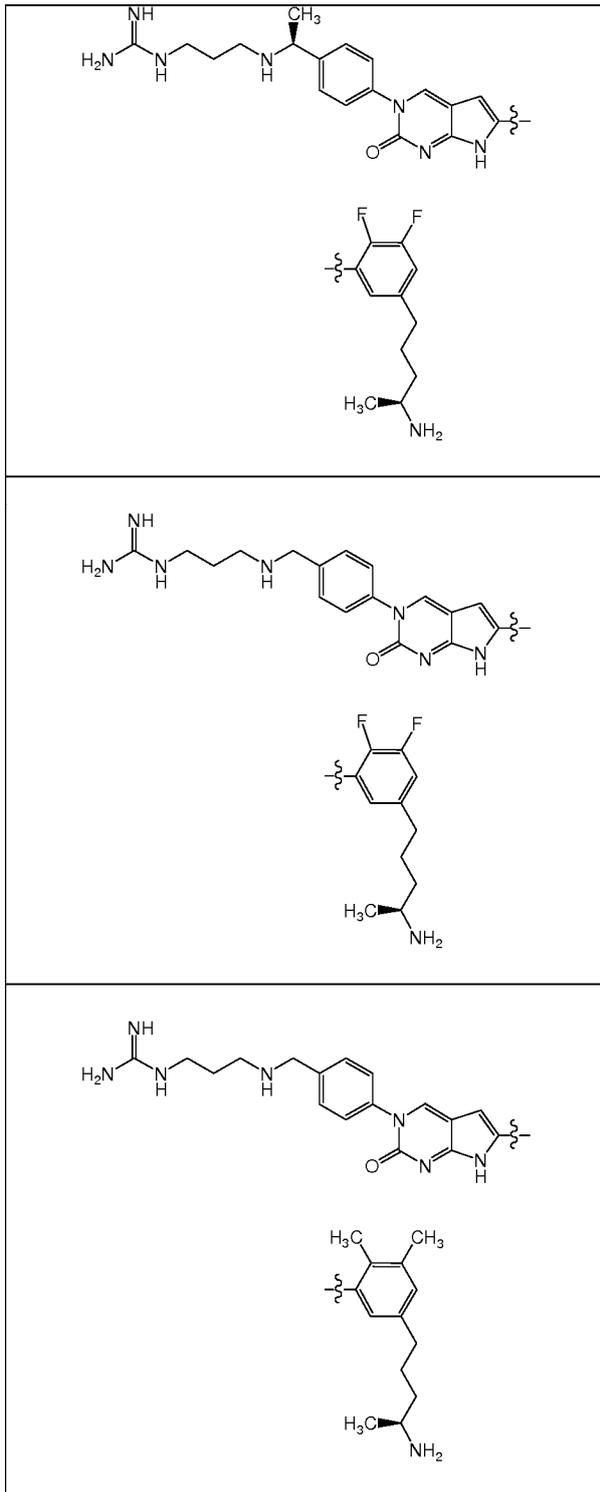


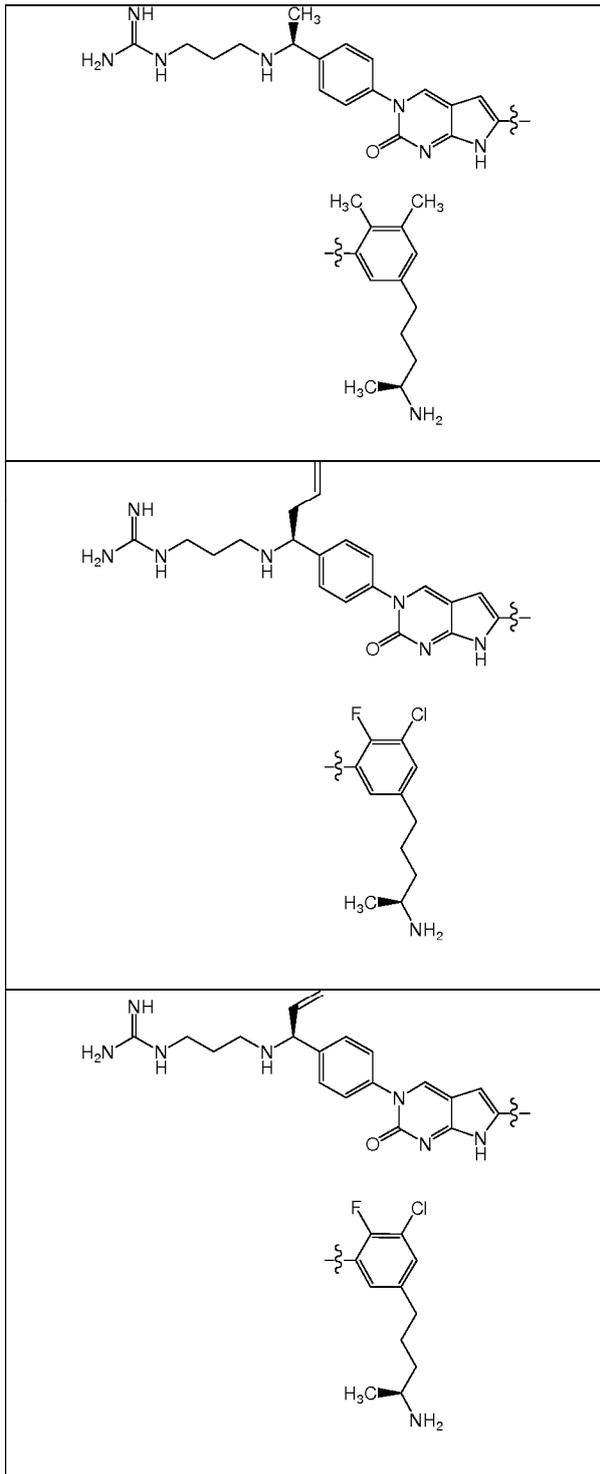


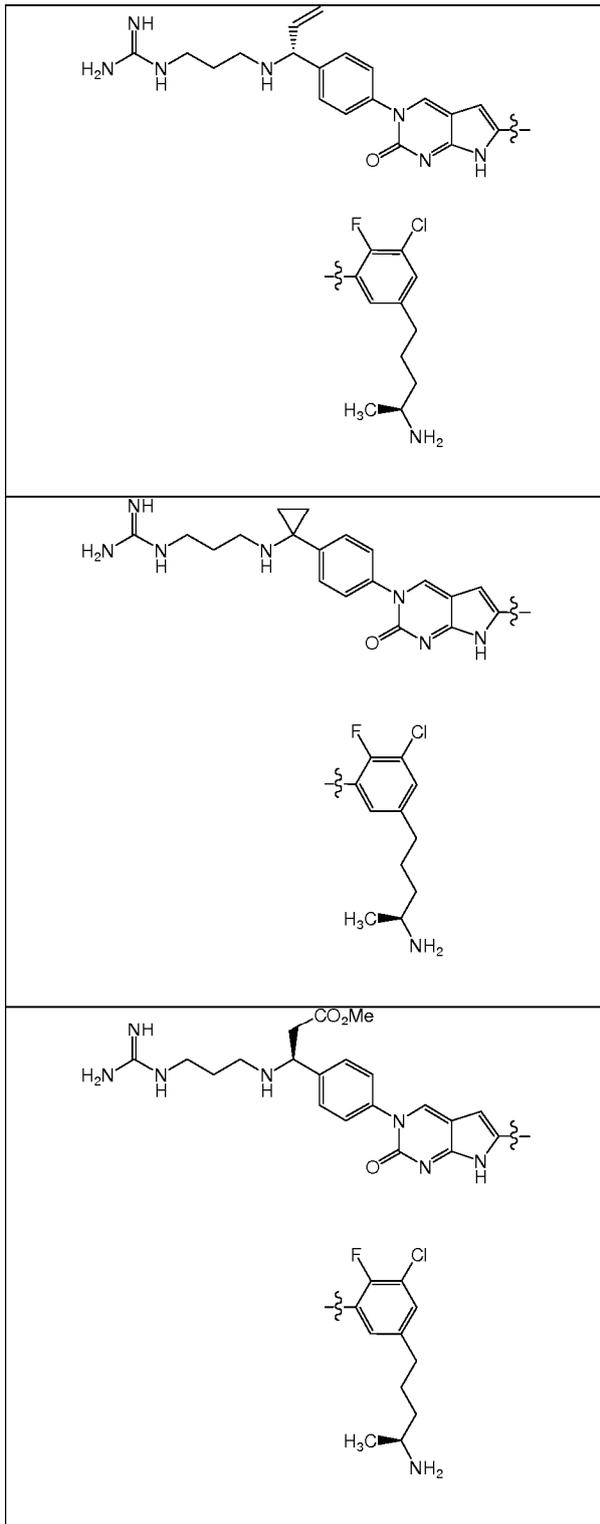


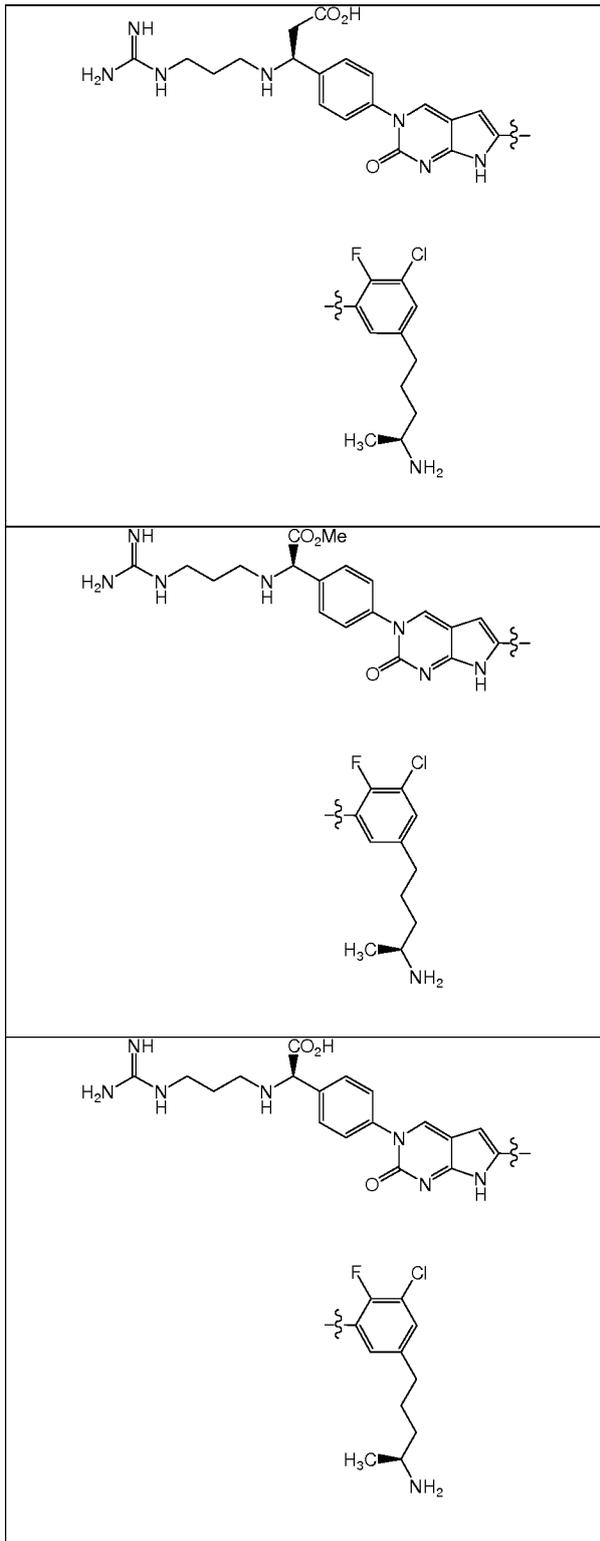


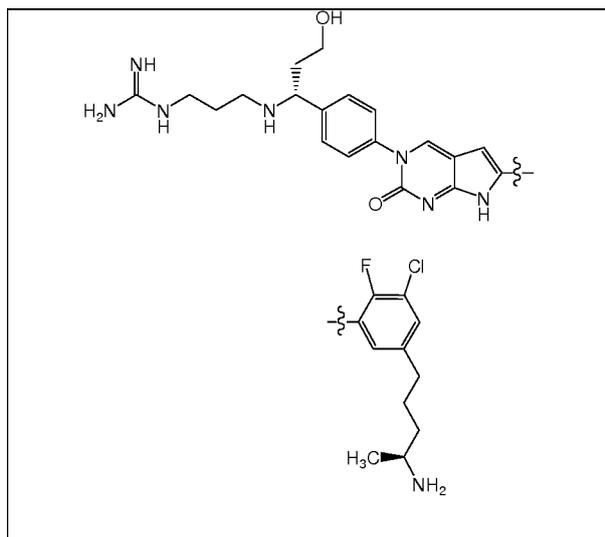






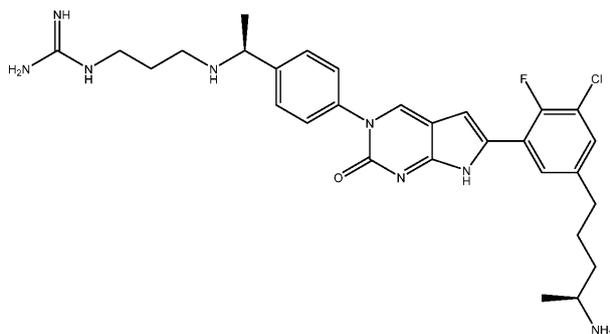






o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de dicho compuesto o tautómero.

5 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de dicho compuesto o tautómero.

10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en un método para tratar, evitar o reducir una infección microbiana en un ser humano o animal.

20 7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que la infección microbiana se selecciona de entre el grupo que consiste en:

una infección de la piel, una infección Gram-positiva, una infección Gram-negativa, neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía post-viral, neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a respiración endotraqueal, una infección del tracto respiratorio como infección crónica del tracto respiratorio (CRTI), infección pélvica aguda, una infección de la piel que incluye una infección bacteriana aguda de la piel y de la estructura de la piel (ABSSSI) y una infección no complicada de la piel y de la estructura de la piel (uSSSI), una infección intraabdominal complicada, una infección del tracto urinario, bacteriemia, septicemia, endocarditis, una infección por derivación auriculoventricular, una infección de acceso vascular, meningitis, profilaxis quirúrgica, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección de la articulación, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina, una infección por *Enterococci* resistente a la vancomicina, una infección por el organismo resistente a la linezolidina, Una infección por *Bacillus anthracis*, una infección por *Francisella tularensis*, una infección por *Yersinia pestis* y tuberculosis; preferentemente,

35 (i) la infección microbiana es una infección Gram-positiva;

(ii) la infección microbiana es una infección Gram-negativa;

(iii) la infección es causada por o implica uno o más microorganismos seleccionados de entre:

5 *Acinetobacter spp.* (*Acinetobacter baumannii*), *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*,  
*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koser*,  
*Clostridium clostridioforme*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus*  
10 *faecalis*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae*,  
*Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella*  
*catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Mycoplasma spp.*, *Peptostrepto coccus spp.*, *Porphyromonas asaccharolytica*,  
*Prevotella bivia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas*  
*aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*,  
*Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus pneumoniae*,  
15 *Streptococcus pyogenes*, y *Streptococcus pyogenes*;

(iv) la infección es causada por o implica uno o más microorganismos gram-positivos aerobios y facultativos  
seleccionados de entre: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus*  
*agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, y *Staphylococcus epidermidis*;

20 (v) la infección es causada por o implica uno o más microorganismos gram-negativos aerobios y facultativos  
seleccionados de entre: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*,  
*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas*  
*aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Haemophilus*  
*parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, y *Providencia stuartii*; o

25 (vi) la infección es causada por o implica uno o más microorganismos anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides*  
*distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridium clostridioforme*,  
*Eubacterium lentum*, *Peptostrepto coccus spp.*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides*  
*vulgatus*, *Clostridium perfringens*, y *Fusobacterium spp.*; y más preferentemente

30 (vii) el microorganismo *Enterococcus spp.* se selecciona de entre aislado susceptible a vancomicina y aislado  
resistente a vancomicina;

35 (viii) el microorganismo *Escherichia coli* se selecciona de entre aislado productor de betalactamasa de espectro  
extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC);

(ix) el microorganismo *Haemophilus influenzae* es un aislado positivo de beta- lactamasa;

40 (x) el microorganismo *Klebsiella pneumoniae* se selecciona de entre aislado productor de betalactamasa de espectro  
extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC);

(xi) el microorganismo *Klebsiella oxytoca* se selecciona de entre aislado productor de betalactamasa de espectro  
extendido (ESBL) y aislado productor de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC);

45 (xii) el microorganismo *Staphylococcus aureus* se selecciona de entre aislado susceptible a meticilina y aislado  
resistente a meticilina;

(xiii) el microorganismo *Staphylococcus epidermidis* se selecciona de entre aislado susceptible a meticilina y aislado  
resistente a meticilina; o

50 (xiv) el microorganismo *Staphylococcus pneumoniae* se selecciona de entre aislado susceptible a penicilina y aislado  
resistente a penicilina.

55 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la cantidad de compuesto o un tautómero  
del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero comprende de 0,1 mg a  
1500 mg; y preferentemente la cantidad de compuesto o un tautómero del mismo, o una sal o éster  
farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero comprende 25 mg, o 50 mg, o 75 mg, o 100 mg, o  
125 mg, o 150 mg, o 175 mg, o 200 mg, o 225 mg, o 250 mg, o 275 mg, o 300 mg, o 325, o 350 mg, o 375 mg, o 400  
60 mg, o 425 mg, o 450 mg, o 475 mg, o 500 mg, o 525 mg, o 550 mg, o 575 mg, o 600 mg, o 625 mg, o 650 mg, o 675  
mg, o 700 mg, o 725 mg, o 750 mg, o 775 mg, o 800 mg, o 825 mg, o 850 mg, o 875 mg, o 900 mg, o 925 mg, o 950  
mg, o 975 mg, o 1000 mg, o 1025 mg, o 1050 mg, o 1075 mg, o 1100 mg, o 1125 mg, o 1150 mg, o 1175 mg, o 1200  
mg, o 1225 mg, o 1250 mg, o 1275 mg, o 1300 mg, o 1325 mg, o 1350 mg, o 1375 mg, o 1400 mg, o 1425 mg, o  
1450 mg, o 1475 mg, o 1500 mg.

65 9. Un dispositivo médico que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un  
tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.