

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 189**

51 Int. Cl.:

C07D 239/26 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2013 PCT/EP2013/058980**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13164337**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2013 E 13722329 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2938599**

54 Título: **Derivados de pirimidina para el tratamiento de enfermedades bacterianas**

30 Prioridad:

30.04.2012 EP 12166140

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BONFANTI, JEAN-FRANÇOIS;
MULLER, PHILIPPE;
DOUBLET, FRÉDÉRIC, MARC MAURICE;
FORTIN, JÉRÔME, MICHEL, CLAUDE y
LOUNIS, NACER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 676 189 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

Derivados de pirimidina para el tratamiento de enfermedades bacterianas

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de una enfermedad bacteriana, en particular enfermedades causadas por una cierta no micobacteria, *Staphylococcus aureus*. Los compuestos pueden ser útiles en cualquier mamífero (por ejemplo, humano o animal). La invención también se refiere a compuestos, composiciones y usos novedosos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las infecciones bacterianas están muy extendidas en el mundo y existe una gran necesidad de compuestos que traten las infecciones bacterianas. Existen varios tipos/cepas conocidas de bacterias y es un objetivo particular del campo de la medicina encontrar compuestos que sean selectivamente activos contra ciertos tipos/cepas de bacterias.

15 Existen ya varios fármacos conocidos que tienen actividad contra las no micobacterias, pero sigue siendo necesario que existan dichos compuestos, particularmente porque las bacterias pueden hacerse resistentes a ciertos compuestos/fármacos. Los compuestos que tienen actividad selectiva contra ciertos tipos/cepas de bacterias serán claramente ventajosos, por ejemplo, estos compuestos pueden tener la ventaja de que las bacterias no pueden acumular resistencia contra otras cepas de bacterias.

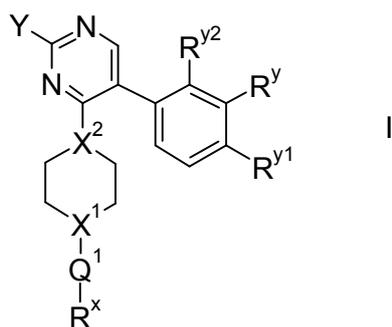
El objetivo de la presente invención es efectivamente proporcionar compuestos que tengan actividad selectiva contra una no micobacteria particular, específicamente *Staphylococcus aureus*.

20 Ciertos compuestos de pirimidina están disponibles al público o han sido divulgados mediante el Servicio de Chemical Abstracts, pero a dichos compuestos no se les ha atribuido ningún uso particular. La solicitud de patente internacional WO 2005/070899 y la solicitud de patente de EE. UU. US 2005/182073 divulgan ciertas pirimidinas que pueden ser útiles para controlar organismos nocivos (por ejemplo, organismos que atacan a las plantas). La solicitud de patente internacional WO 2003/077656 divulga ciertas pirimidinas que pueden ser útiles como agentes antibacterianos. Estos documentos solamente divulgan ciertos tipos de pirimidinas.

25 La patente de EE. UU. US 6 887 870 B1 divulga varios compuestos como inhibidores de intercambio de sodio/protón, pero no divulga tales compuestos para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas. Las solicitudes de patente internacional WO 2011/073378, WO 2011/060976 y WO 2011/061214 divulgan aparentemente ciertos compuestos para su uso como agentes antibacterianos, pero estos documentos únicamente divulgan una gama limitada de compuestos.

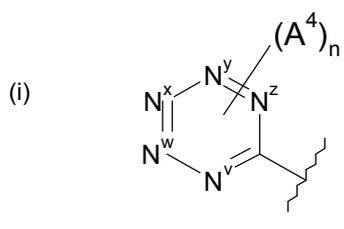
30 COMPENDIO DE LA INVENCION

Se proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, en donde la fórmula I representa:



en donde:

35 Y representa:



(ii) $-\text{CF}_3$;

(iii) $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ (por ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); o

(iv) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo ciclopropilo);

5 N^v , N^w , N^x , N^y y N^z independientemente representan $-\text{N}=\text{O}$ o $-\text{C}(\text{H})=\text{O}$ (o $-\text{C}(\text{A}^4)=\text{O}$) pero en donde solamente un máximo de tres de N^v , N^w , N^x , N^y y N^z pueden representar $-\text{N}=\text{O}$;

n representa 0, 1 o 2 (pero preferiblemente representa 0);

X^1 y X^2 independientemente representan $-\text{N}-$ o $-\text{C}(\text{H})-$;

cuando X^1 representa $-\text{N}-$, Q^1 representa un enlace directo, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$;

cuando X^1 representa $-\text{C}(\text{H})-$, Q^1 representa un enlace directo o $-\text{N}(\text{R}^z)-$;

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

R^x representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de $=\text{O}$ y A^1), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de A^2 y A^3 , respectivamente);

15 R^y , R^{y1} y R^{y2} independientemente representan hidrógeno, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo (por ejemplo fluro));

A^1 , A^2 , A^3 y A^4 independientemente representan halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^1$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-3} y halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de B^1 y B^2 , respectivamente);

20 cada R^1 y R^{10} independientemente representan hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C_{1-3} y $-\text{O}$ -alquilo C_{1-3});

R^{11} y R^{12} independientemente representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

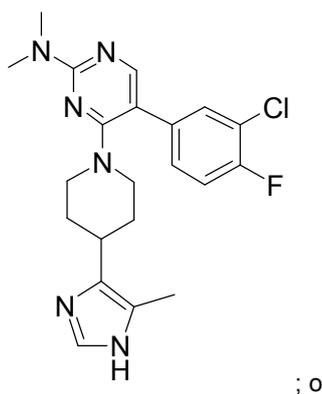
25 B^1 y B^2 independientemente representan halo (por ejemplo cloro o fluro), $-\text{CN}$, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo (por ejemplo fluro)), $-\text{OH}$ u $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo (por ejemplo fluro)),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente se puede hacer referencia a los compuestos mencionados anteriormente de fórmula I (que son útiles como medicamentos) como "compuestos de la invención".

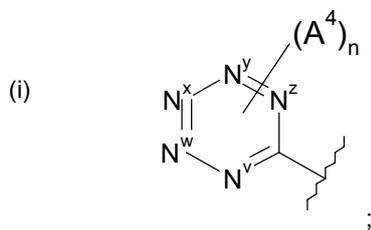
30 Los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos tal como se definen anteriormente en la presente pero:

(a) con la condición de que el compuesto no sea:



; o

(b) en donde Y representa:

(ii) -CF₃; o(iii) cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo ciclopropilo).

5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales pueden formarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante reacción de una forma de ácido libre o una forma de base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en donde la sal es insoluble, con la posterior eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas estándar (por ejemplo al vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse mediante intercambio de un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo utilizando una resina de intercambio de iones adecuada.

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

15 Los compuestos de la invención pueden contener enlaces dobles y pueden de esta forma existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada enlace doble individual. Los compuestos de la invención pueden englobar también isómeros posicionales. Todos dichos isómeros (por ejemplo si un compuesto de la invención incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, las formas *cis*- y *trans*-, están incluidas) y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención (por ejemplo, pueden incluirse dentro del alcance de la invención isómeros posicionales solos y mezclas de isómeros posicionales).

25 Los compuestos de la invención también pueden exhibir tautomerismo. Todas las formas tautoméricas (o tautómeros) y mezclas de los mismos están incluidas dentro del alcance de la invención. La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de unión.

30 Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos asimétricos de carbono y por lo tanto también pueden exhibir estereoisomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros pueden separarse utilizando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccional. Los distintos estereoisómeros pueden aislarse mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. De forma alternativa los isómeros ópticos deseados pueden realizarse mediante reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no producirán racemización o epimerización (es decir, un método de 'grupo quiral'), mediante reacción del material de partida apropiado con un 'auxiliar quiral' que puede quitarse a continuación en una etapa adecuada, mediante derivatización (es decir, un resolución, incluida una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral con posterior separación los derivados diastereoméricos mediante medios convencionales tales

como cromatografía, o mediante reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral apropiado en todas las condiciones conocidas por los expertos en la técnica.

Todos los estereoisómeros (incluidos, a modo no taxativo, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros) y mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas) están incluidos dentro del alcance de la invención.

- 5 En las estructuras que se muestran en la presente, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificada, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o línea punteada representando una configuración particular, entonces dicho estereoisómero está definido y especificado de ese modo.

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares y se pretende que la invención comprenda tanto formas solvatadas como no solvatadas.

- 15 La presente invención también comprende compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención que son idénticos a aquellos mencionados en la presente, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza (o la más abundante que se encuentra en la naturaleza).
 20 Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular tal como se especifica en la presente son contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención (por ejemplo, aquellos etiquetados con ^3H y ^{14}C) son útiles en compuesto y para ensayos de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos de carbono-14 (^{14}C) y (^3H) titulados son útiles por ser preparados y detectados fácilmente. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ej. mayor vida media *in vivo* o menos requerimientos de dosificación) y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de la presente invención isotópicamente etiquetados pueden generalmente prepararse siguiendo procedimientos análogos a los revelados en el Esquema 1 y/o en los Ejemplos que aparecen más adelante en la presente, sustituyendo un reactivo isotópicamente etiquetado por un reactivo no isotópicamente etiquetado.

- 30 A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo C_{1-q} (en donde q es el límite superior del rango) definidos en la presente pueden ser de cadena recta o, cuando hay un número suficiente (es decir un mínimo de dos o tres, según corresponda) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada y/o cíclica (formando así un grupo cicloalquilo- C_{3-q}). Dichos grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además pueden contener un puente. Asimismo, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser en parte cíclicos. Dichos grupos alquilo también pueden ser saturados o, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, insaturados (formando, por ejemplo, un grupo alqueno C_{2-q} o alquino C_{2-q}).

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

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

- Los grupos heterocicloalquilo que pueden mencionarse incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos en donde al menos uno (por ejemplo, uno a cuatro) de los átomos en el sistema de anillo es diferente a carbono (es decir, un heteroátomo) y en donde el número total de átomos en el sistema de anillo está entre 3 y 20 (por ejemplo entre tres y diez, por ejemplo, entre 3 y 8, tal como 5 a 8). Dichos grupos heterocicloalquilo también pueden contener un puente. Asimismo, dichos grupos heterocicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contener uno o más enlaces dobles y/o triples, formando, por ejemplo, un grupo heterocicloalqueno C_{2-q} (donde q es el límite superior del rango). Los grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que pueden mencionarse incluyen 7-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 6-azabicyclo[3,1,1]heptanilo, 6-aza-bicyclo[3,2,1]octanilo, 8-azabicyclo-[3,2,1]octanilo, aziridinilo, azetidínilo, dihidro-piranilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (incluyendo 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (incluyendo 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (incluyendo 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), ditianilo (incluyendo 1,4-ditianilo), ditiolanilo (incluyendo 1,3-ditiolanilo), imidazolidínilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptanilo, 6-oxabicyclo-[3,2,1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo no aromático, pirazolidínilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidínilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tiolanilo,

tiomorfolinilo, tritanilo (incluyendo 1,3,5-tritanilo), tropanilo y similares. Los sustituyentes en los grupos heterocicloalquilo pueden, cuando corresponda, ubicarse en cualquier átomo en el sistema de anillo, incluido un heteroátomo. El punto de unión de grupos heterocicloalquilo puede ser mediante cualquier átomo en el sistema de anillo incluido (cuando corresponda) un heteroátomo (tal como, un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en forma *N*- o *S*-oxidada. Puede establecerse que el heterocicloalquilo mencionado en la presente sea específicamente monocíclico o bicíclico.

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

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" cuando se utiliza en la presente se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo uno a cuatro heteroátomos) preferentemente seleccionados entre N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen entre 5 y 20 miembros (por ejemplo, entre 5 y 10) y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, siempre que al menos uno de los anillos sea aromático (formando así, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico). Cuando el grupo heteroarilo es policíclico, el punto de unión puede ser mediante cualquier átomo, incluido un átomo de un anillo no aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos), están preferiblemente unidos al resto de la molécula mediante un anillo aromático. Los grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, 1,3-dihidroisoindolilo, 1,3-dihidroisoindolilo (por ejemplo 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo; es decir grupos heteroarilo que se unen mediante un anillo no aromático), o, preferiblemente, acridinilo, bencimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzo-dioxolilo (incluyendo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselena-diazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoselena-diazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, preferiblemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, tetrahidroiso-quinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluyendo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenotilo, tienilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y similares. Los sustituyentes en los grupos heteroarilo pueden, cuando corresponda, ubicarse en cualquier átomo en el sistema de anillo, incluido un heteroátomo. El punto de unión de grupos heteroarilo puede ser mediante cualquier átomo en el sistema de anillo incluido (cuando corresponda) un heteroátomo (tal como, un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que puede estar presente como parte del sistema de anillo. Los grupos heteroarilo también pueden estar en forma *N*- o *S*-oxidada. Puede indicarse que los grupos heteroarilo mencionados en la presente sean específicamente monocíclicos o bicíclicos. Cuando los grupos heteroarilo son policíclicos en los cuales hay un anillo no aromático presente, dicho anillo no aromático puede estar sustituido por uno o más grupos =O.

Puede indicarse específicamente que el grupo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. En caso de que se especifique que el heteroarilo es bicíclico, puede consistir en un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo heteroarilo monocíclico) fusionado con otro anillo de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo arilo o heteroarilo monocíclico).

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

Para evitar dudas, cuando se indica en la presente que un grupo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6}) puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, seleccionado de A^1), entonces dichos sustituyentes (por ejemplo, definidos por A^1) son independientes entre sí. Es decir, dichos grupos pueden estar sustituidos con el mismo sustituyente (por ejemplo, definido por A^1) o sustituyentes diferentes (definidos por A^1).

Todas las características individuales (por ejemplo, características preferidas) mencionadas en la presente pueden tomarse aisladas o en combinación con cualquier otra característica (incluidas características preferidas) mencionadas en la presente (por lo tanto, las características preferidas pueden tomarse junto con otras características preferidas, o independientemente de las mismas).

El experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención que están sujetos a la presente invención incluyen aquellos que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son lo suficientemente sólidos como para sobrevivir al aislamiento, por ejemplo, de la mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza.

- 5 Los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los cuales se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se define en la presente, pero:

siempre y cuando Y represente 2-cloro-fenilo, R^{y1} represente $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, R^y y R^{y2} representen hidrógeno, X^1 y X^2 representen N, Q^1 represente un enlace directo, entonces R^x no representará $-\text{C}(\text{O})\text{O-tert-butilo}$.

Se describirán ahora los compuestos preferidos de la invención.

- 10 Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales:

$-\text{Q}^1-\text{R}^x$ no representa $-\text{CH}_3$;

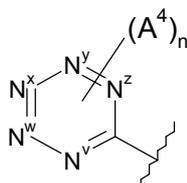
por ejemplo, cuando X representa $-\text{N}-$ y Q^1 representa un enlace directo y R^x representa alquilo, entonces preferiblemente representa alquilo C_{2-6} (por ejemplo C_{3-6}) (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y A^1);

- 15 cuando X representa $-\text{N}-$ y Q^1 representa un enlace directo, entonces R^x preferiblemente representa alquilo C_{2-6} (por ejemplo C_{3-6}) (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y A^1), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de A^2 y A^3 , respectivamente);

- 20 cuando R^x representa alquilo, entonces preferiblemente representa alquilo C_{2-6} (por ejemplo C_{3-6}) (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y A^1).

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

la siguiente subestructura de fórmula I:



es una en la que, preferiblemente:

- 25 ninguno, uno o dos de N^y , N^w , N^x , N^y y N^z (preferiblemente uno, N^x o N^y) representa $-\text{N}=\text{C}(\text{H})=$ o, por ejemplo en el caso en que el anillo precedente representa fenilo, uno de N^y , N^w , N^x , N^y y N^z representa $-\text{C}(\text{A}^4)=$;

cuando dos de N^y , N^w , N^x , N^y y N^z representan $-\text{N}=\text{C}(\text{H})=$, entonces preferiblemente es N^w y N^y (formando así un grupo 5-pirimidinilo);

- 30 n representa 0, 1 o 2 (pero preferiblemente representa 0);

A^4 (que puede estar presente en cualquiera de los átomos de carbono del anillo aromático, incluyendo cuando $N^x/N^y/N^z$ representa $-\text{C}(\text{H})=$) representa halo (por ejemplo fluoro o bromo), $-\text{CN}$, $-\text{O-}$ alquilo C_{1-3} (por ejemplo $-\text{OCH}_3$), $-\text{S}(\text{O})_2$ alquilo C_{1-3} , o alquilo C_{1-3} (que opcionalmente contiene una insaturación, formando así, por ejemplo, $-\text{C}\equiv\text{C}$), aunque A^4 preferiblemente no está presente;

- 35 más preferiblemente, la sub-estructura precedente representa pirimidinilo o piridilo (preferiblemente, piridilo), opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de A^4 ;

más preferiblemente, la sub-estructura precedente representa piridilo (preferiblemente piridilo insustituido, por ejemplo 2-piridilo o, preferiblemente, 3-piridilo o 4-piridilo) o fenilo sustituido.

En una realización de la invención:

- 40 Y representa el anillo de N^y a N^z tal como se define en la presente (esto es lo más preferido).

En otra realización de la invención:

Y representa $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ (por ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

En otra realización de la invención:

Y representa cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo ciclopropilo).

En otra realización de la invención:

Y representa -CF₃.

- 5 Los compuestos más preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales:
cuando X¹ representa -N-, Q¹ representa un enlace directo;
X² representa -C(H)- y X¹ representa -N- (formando así un grupo 4-piperidinilo);
X² representa -N- y X¹ representa -C(H)- (formando así un grupo 1-piperidinilo);
X¹ y X² representan -N-, formando así un grupo piperazinilo.
- 10 Otros compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los cuales:
A¹ representa heterocicloalquilo (por ejemplo oxetaniilo) o, más preferiblemente, A¹ representa halo (por ejemplo fluoro), -CN, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo cicloalquilo C₃₋₆), arilo (opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno) sustituyentes que se seleccionan de B¹), heteroarilo (opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno) sustituyentes que se seleccionan de B²) u -OR¹;
- 15 cuando A¹ representa arilo, entonces preferiblemente es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno o dos) sustituyentes que se seleccionan de B¹;
cuando A¹ representa arilo sustituido por uno o más (por ejemplo uno) sustituyentes B¹, entonces al menos hay un sustituyente ubicado en la posición meta del grupo fenilo (y en total, preferiblemente hay uno o dos sustituyentes B¹);
cuando A¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que preferiblemente contiene uno, dos o tres (por ejemplo uno) heteroátomos que preferiblemente se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno (por ejemplo azufre y/u oxígeno), formando así por ejemplo un grupo tienilo (por ejemplo 2-tienilo o 3-tienilo) o furanilo (por ejemplo 2-furanilo);
cuando A¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido, entonces se sustituye opcionalmente por uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes que se seleccionan de B²;
- 25 cuando A¹ representa cicloalquilo C₃₋₆, entonces preferiblemente es ciclohexilo;
B¹ representa halo (por ejemplo fluoro o cloro), -CN, -OH o alquilo C₁₋₃ (metilo; opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo, por ejemplo fluoro, formando así por ejemplo un grupo -CF₃);
B² preferiblemente representa alquilo C₁₋₄ (por ejemplo alquilo C₁₋₂ tal como metilo);
- 30 A¹ representa halo (por ejemplo fluoro), -CN, tienilo (por ejemplo 2- o 3-tienilo, tal como 3-metilo, 2-tienilo o 3-tienilo no sustituido), furanilo (por ejemplo 2-furanilo), cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo ciclohexilo) u -O-fenilo;
R¹ representa arilo (por ejemplo fenilo no sustituido);
cuando Q¹ representa -N(R²)-, entonces R^x representa alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y A¹), formando así por ejemplo -C(O)-C(H)(CH₃)-O-fenilo;
R² representa hidrógeno;
- 35 cuando Q¹ representa un enlace directo o -C(O)-, entonces R^x preferiblemente representa:
alquilo C₁₋₆ (por ejemplo alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ acíclico) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y/o A¹ y que opcionalmente contienen uno o más (por ejemplo uno) enlaces dobles (formando así un grupo alqueniilo C₂₋₆) o enlaces triples (formando así un grupo alquiniilo C₂₋₆), formando así por ejemplo -CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, ciclopropilo, -CH₂-CF₃, -CH₂-C(H)F₂, -CH₂C(CH₃)₂-CN, -C(O)-C(CH₃)₃, -CH₂-CF₂CH₃, -CH₂-[3-metilo,2-tienilo], -CH₂-C(CH₃)=CHCH₃, -CH₂-[3-fluorofenilo], -CH₂-[3-tienilo], -CH₂-[3-cloro-6-OH-fenilo], -CH₂-[3-hidroxifenilo], -CH₂-[2-hidroxifenilo], -CH₂-[2-hidroxi-4-cloro-fenilo], -CH₂-[2-hidroxi-5-clorofenilo], -CH₂-fenilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂-[2-tienilo], -CH₂-[2-furanilo], -C(O)-C(H)(CH₃)-O-fenilo, -CH₂-C(H)(CH₃)₂, -ciclopropilo, -CH₂-[4-fluorofenilo], -C(O)-C(CH₃)₃, -CH₂-(3-trifluorometil-fenilo), -CH₂-(3-cianofenilo), -CH₂-(4-cianofenilo), -CH₂-(2,4-difluorofenilo), -CH₂-(3-metilfenilo), -CH₂-(4-metilfenilo), -CH₂-(2-fluorofenilo), -CH₂-(2-cianofenilo), -CH₂-(3,4-difluorofenilo), -CH₂-(4-clorofenilo), -CH₂-(3-clorofenilo), -CH₂-(2-trifluorometil-fenilo), -CH₂-(2,6-difluorofenilo), -CH₂-(3,5-difluoro-fenilo), -CH₂-C≡CH o -CH₂-C(CH₂)(3-oxetaniilo) (más preferiblemente, R^x representa -CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂-CF₃, -CH₂-C(H)F₂, -CH₂C(CH₃)₂-CN, -C(O)-C(CH₃)₃ o -CH₂-CF₂CH₃); o

R^x representa arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno o dos) sustituyentes que se seleccionan de A², formando así por ejemplo fenilo insustituido;

R¹⁰ representa alquilo C₁₋₄ (por ejemplo alquilo C₁₋₂, tal como metilo);

R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno o, preferiblemente, alquilo C₁₋₃ (por ejemplo metilo);

5 la totalidad de R^y, R^{y1} y R^{y2} representan hidrógeno o, más preferiblemente, al menos uno de R^y, R^{y1} y R^{y2} (preferiblemente R^y) representa un sustituyente diferente de hidrógeno y los otros (preferiblemente R^{y1} y R^{y2}) representan hidrógeno (es decir preferiblemente hay un sustituyente presente en el anillo fenilo, preferiblemente en la posición meta);

10 cuando uno de R^y, R^{y1} y R^{y2} (por ejemplo R^y) representa un sustituyente, entonces preferiblemente se selecciona de halo, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -CN o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de fluro;

R^y representa hidrógeno o, preferiblemente, halo (por ejemplo fluro o, preferiblemente, cloro), -OCH₃, -N(CH₃)₂, -CN o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo -CH₃) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de fluro (por ejemplo -CF₃) y más preferiblemente, R^y representa -OCH₃ o -CN;

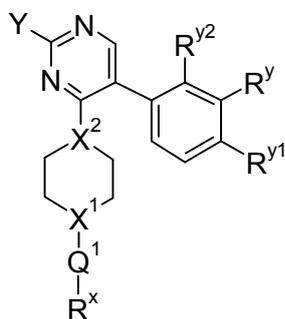
15 R^{y1} representa hidrógeno, o, cuando R^y representa hidrógeno, pueden representar un sustituyente que se selecciona de -OCH₃ y alquilo C₁₋₃ (por ejemplo metilo);

R^{y2} representa hidrógeno, o, cuando R^y y R^{y1} representan hidrógeno, pueden representar un sustituyente que se selecciona de halo (por ejemplo fluro) y alquilo C₁₋₃ (por ejemplo metilo);

R¹ representa hidrógeno;

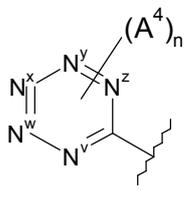
A² y A³ independientemente representan halo (por ejemplo cloro) u -OR¹ (por ejemplo -OH).

20 Ciertos compuestos de la invención descritos en la presente pueden ser novedosos en sí mismos y, por lo tanto, en una realización adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I:



pero en donde:

Y representa:



25 ninguno o uno de N^v, N^w, N^x, N^y y N^z (preferiblemente uno, por ejemplo N^x o N^y) representa -N= y los otros representan -C(H)=;

n representa 0 o 1;

X¹ y X² independientemente representan -N- o -C(H)-;

cuando X¹ representa -N-, Q¹ representa un enlace directo;

30 cuando X¹ representa -C(H)-, Q¹ representa un enlace directo o -N(R^z)-;

R^z representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^x representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y A^1), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de A^2 y A^3 , respectivamente);

5 R^y , R^{y1} y R^{y2} independientemente representan hidrógeno, halo, -CN, -OR¹⁰, -N(R^{11})(R^{12}) o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo (por ejemplo fluoro));

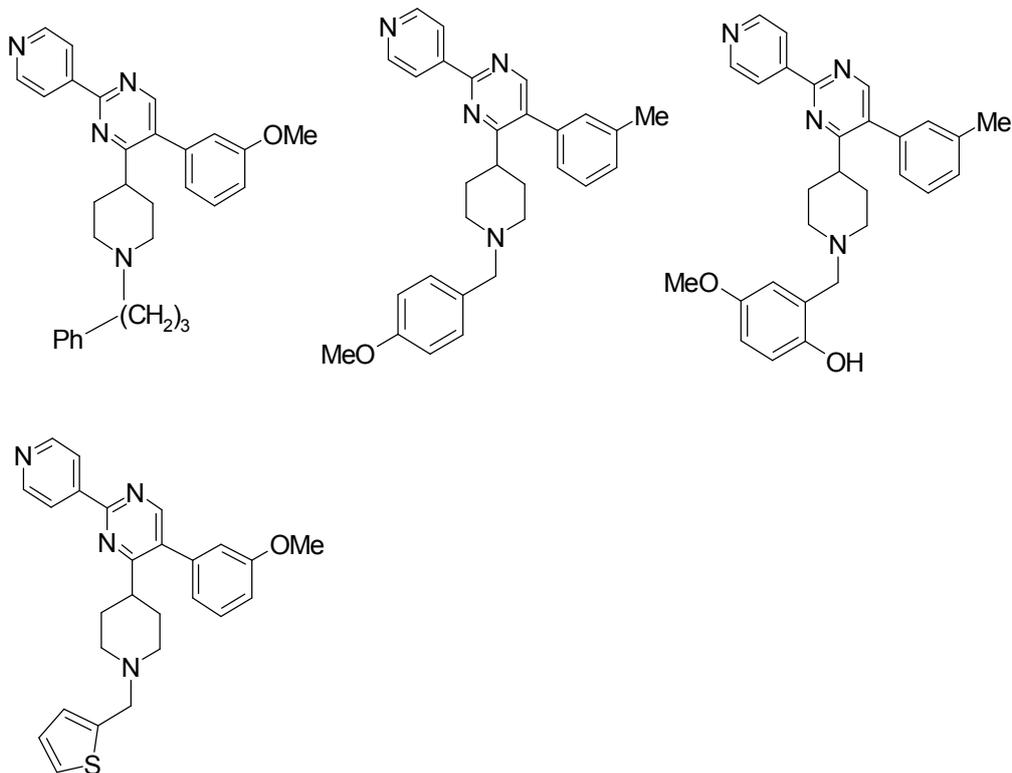
A^1 , A^2 , A^3 y A^4 independientemente representan halo, -CN, -OR¹, -S(O)₀₋₂alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-3} y halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de B^1 y B^2 , respectivamente);

10 cada R^1 y R^{10} independientemente representan hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C_{1-3} y -O-alquilo C_{1-3});

R^{11} y R^{12} independientemente representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

15 B^1 y B^2 independientemente representan halo (por ejemplo cloro o fluoro), -CN, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo (por ejemplo fluoro)), -OH u -O-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo (por ejemplo fluoro)),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto no sea:



20 Nuevos compuestos preferidos de la invención de acuerdo con este aspecto adicional de la invención pueden ser los mencionados anteriormente en la presente pero en los cuales:

X^1 representa -N-;

X^2 representa -C(H)-;

R^x representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y A^1);

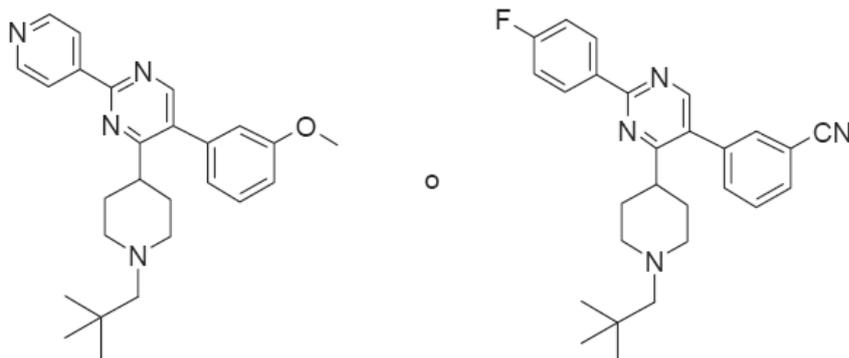
25 A^4 (que preferiblemente está presente en un átomo de carbono del anillo de fenilo y preferiblemente está en la posición para) representa halo (por ejemplo fluoro), -CN u -O-alquilo C_{1-3} (por ejemplo -OCH₃);

A^1 representa halo (por ejemplo fluoro), -CN, alquilo C_{1-6} u -OR¹;

la totalidad de R^y, R^{y1} y R^{y2} representan hidrógeno o, más preferiblemente, al menos uno de R^y, R^{y1} y R^{y2} (preferiblemente R^y) representa un sustituyente diferente de hidrógeno y los otros (preferiblemente R^{y1} y R^{y2}) representan hidrógeno (es decir, preferiblemente hay un sustituyente presente en el anillo fenilo, preferiblemente en la posición meta);

- 5 cuando R^y es distinto de hidrógeno, preferiblemente representa halo (por ejemplo cloro), -OCH₃ o -CN; y/o R¹ representa hidrógeno.

En particular, nuevos compuestos preferidos de la invención pueden ser los siguientes:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 FARMACOLOGÍA

Se ha demostrado que sorprendentemente los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de cierta infección no micobacteriana, específicamente *Staphylococcus aureus*. Por lo tanto son útiles como medicamentos/productos farmacéuticos.

- 15 Asimismo, la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o las formas de N-óxido de los mismos, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas de los mismos, tal como se describe más adelante, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cierta infección no micobacteriana, específicamente *Staphylococcus aureus*.

- 20 Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece, o corre el riesgo de padecer, cierta infección no micobacteriana, específicamente *Staphylococcus aureus*, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

- 25 Los compuestos de la invención no solo han demostrado ser adecuados para el tratamiento de cierta no micobacteria, *Staphylococcus aureus*, sino que también han demostrado una actividad selectiva contra la misma. De esta forma, en donde se hace referencia a "tratamiento" de cierta no micobacteria en la presente, preferiblemente significa "tratamiento selectivo", por ejemplo que tiene actividad contra dicha bacteria (*Staphylococcus aureus*) pero puede no tener actividad o que la misma sea mínima (o menor) contra otras bacterias. Esto puede ser ventajoso dado que, si el compuesto/fármaco es solo selectivo contra *Staphylococcus aureus*, entonces la resistencia a otras cepas no puede acumularse y se evita la necesidad de acción antibacteriana innecesaria.

- 30 Las infecciones bacterianas que pueden ser tratadas por los presentes compuestos incluyen, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio, tales como otitis agua media, infecciones de los senos craneales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral, tales como infecciones de los dientes, encías y mucosas, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones óseas y de las articulaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes inmunosuprimidos, tales como pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer o pacientes con trasplante de órganos.

Siempre que se indique, anteriormente o en adelante, que los compuestos pueden tratar una infección bacteriana significa que los compuestos pueden tratar una infección con cierta infección no micobacteriana, específicamente *Staphylococcus aureus*.

- 40 La invención también se refiere a una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de

administración. Como composiciones apropiadas se pueden mencionar todas las composiciones normalmente empleadas para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad efectiva del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina mezclándose bien con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración oral o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, pueden utilizarse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, a pesar de que también pueden incluirse otros ingredientes, para asistir a la solubilidad. Pueden prepararse formulaciones inyectables, por ejemplo, en las cuales el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos y agentes de suspensión apropiados y similares. También se incluyen las preparaciones en forma sólida ideadas para convertirse, poco antes de usarse, en preparaciones en forma líquida.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá de 0,05 a 99 % en peso, más preferiblemente de 0,1 a 70 % en peso, aun más preferiblemente de 0,1 a 50 % en peso del o de los ingredientes activos, y, de 1 a 99,95 % en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9 % en peso, aun más preferiblemente de 50 a 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en la composición total.

La composición farmacéutica puede contener adicionalmente varios otros ingredientes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizador, agente amortiguador, agente emulsionante, agente de regulación de la viscosidad, tensioactivo, conservante, saborizante o colorante.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se utiliza en la presente se refiere a unidades discretas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico necesario. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación diaria del compuesto de acuerdo con la invención variará, obviamente, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad micobacteriana deseada. Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactorios cuando el compuesto de acuerdo con la invención se administre a una dosificación diaria que no exceda 1 gramo, por ejemplo, en el rango de 10 a 50 mg/kg de peso corporal.

Dado que los compuestos de la invención son activos contra infecciones bacterianas (por ejemplo un cierto tipo tal como se define en la presente), los compuestos de la presente pueden combinarse con otros agentes antibacterianos para combatir efectivamente infecciones bacterianas.

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

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

La presente invención también se refiere al uso de una combinación o composición farmacéutica tal como se define directamente anteriormente para el tratamiento (por ejemplo, tratamiento selectivo) de una infección bacteriana (por ejemplo un cierto tipo tal como se define en la presente, *Staphylococcus aureus*).

La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos diferentes, particularmente para su uso en el tratamiento de una cierta infección bacteriana tal como se define en la presente.

El experto en la técnica puede determinar la relación en peso entre (a) el compuesto de acuerdo con la invención y (b) el o los otros agentes antibacterianos cuando se presentan como una combinación. Dicha relación y la dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y el o los otros agentes antibacterianos utilizados, la afección particular que está siendo tratada, la gravedad de la

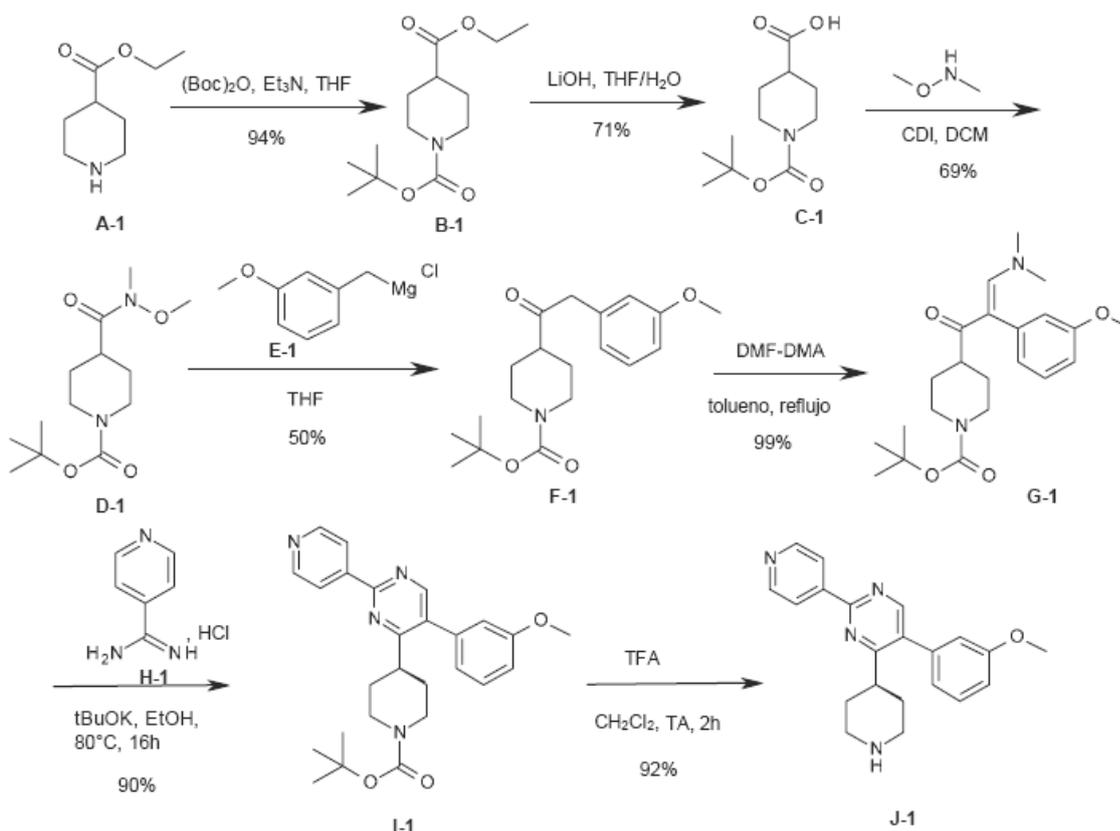
afección que está siendo tratada, la edad, peso, género, dieta, tiempo de administración y estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que el sujeto pueda estar tomando, tal como es de conocimiento por parte de los expertos en la técnica. Más aún, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto en tratamiento y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una particular relación en peso entre el compuesto de la presente invención de fórmula (Ia) o (Ib) y otro agente antibacteriano puede ubicarse en el rango de 1/10 a 10/1, más particularmente de 1/5 a 5/1, aun más particularmente de 1/3 a 3/1.

Los compuestos de acuerdo con la invención y el o los otros agentes antibacterianos pueden combinarse en una sola preparación o pueden formularse en preparaciones separadas de forma tal que puedan administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente. De esta forma, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de acuerdo con la invención y (b) uno o más agentes antibacterianos adicionales como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección bacteriana.

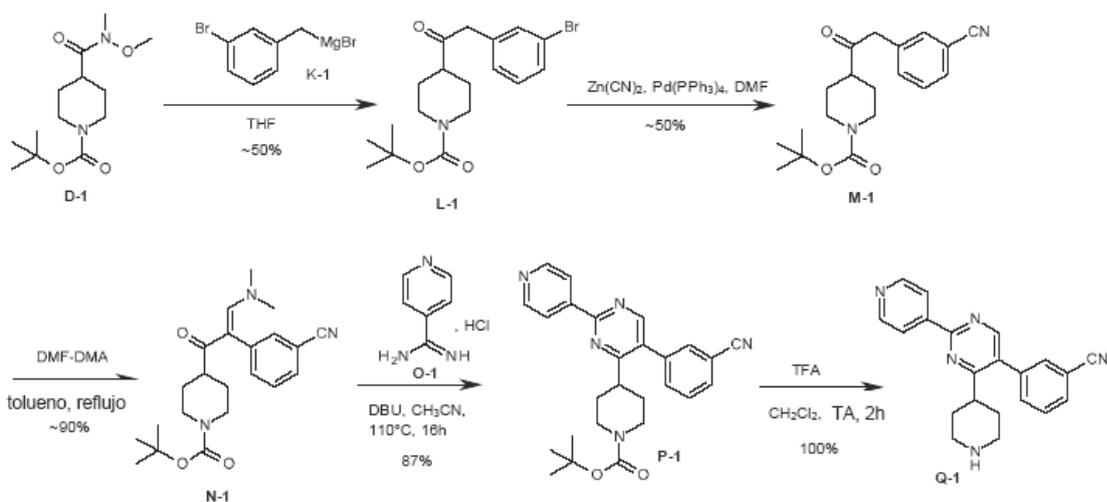
PREPARACIÓN GENERAL

Los compuestos de acuerdo con la invención generalmente pueden prepararse mediante una sucesión de pasos, cada uno de los cuales es conocido por el experto en la técnica y/o descrito a más adelante en los siguientes Esquemas generales:

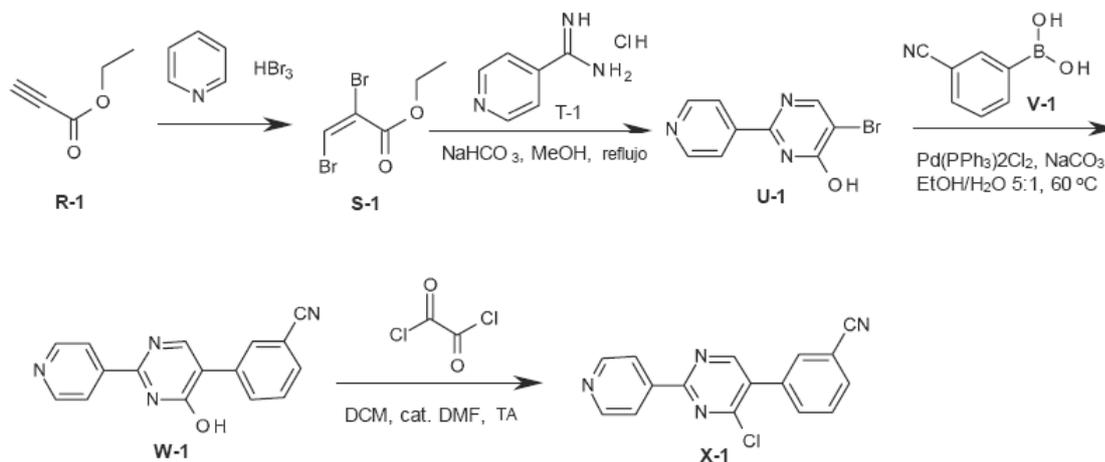
Esquema general 1:



20 **Esquema general 2:**



Esquema general 3:

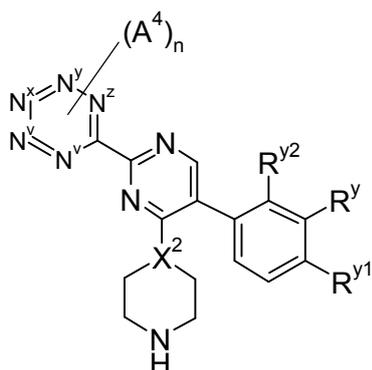


5 Se considera que se encuentra dentro de los conocimientos del experto en la técnica explorar las temperaturas, diluciones y tiempos de reacción apropiados para optimizar las reacciones anteriores con el fin de obtener un compuesto deseado.

10 Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de la fórmula I con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido por halo, por ejemplo ácido 3-clorobenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidroperóxido de *tert*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

Por ejemplo, compuestos de fórmula I en donde Y representa el anillo que contiene N^Y a N^Z pueden prepararse mediante los siguientes métodos:

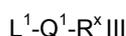
20 (i) Para compuestos de fórmula I en donde X^1 representa -N-, hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

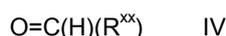
en donde N^v , N^w , N^x , N^y , N^z , X^2 , R^y , R^{y1} , R^{y2} , A^4 y n son tal como se definen anteriormente en la presente, con:

(a) un compuesto de fórmula III,



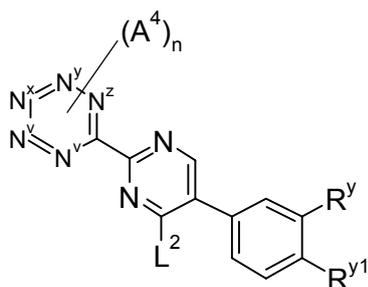
5 en donde L^1 representa un grupo adecuado saliente, tal como cloro, bromo, yodo o un grupo sulfonato;

(b) para compuestos de fórmula I en donde Q^1 representa un enlace directo y R^x representa un grupo unido a Q^1 con un resto $-CH_2-R^{xx}$ (en donde, colectivamente, este grupo representa el resto R^x),



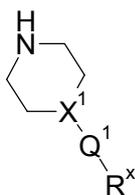
10 en donde R^{xx} representa una parte del resto R^x (habiéndose definido R^x anteriormente en la presente) y cuya reacción se lleva a cabo en condiciones de reacción de aminación reductiva, por ejemplo condiciones conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo como una reacción en "un solo paso", por ejemplo en presencia de un agente de reducción selectivo (que reduce el intermediario imina, pero no el material de partida aldehído) tal como cianoborohidruro de sodio o, preferiblemente, triacetoxiborohidruro de sodio, por ejemplo en presencia de un ácido suave (por ejemplo ácido acético), en un disolvente adecuado (por ejemplo diclorometano). También pueden utilizarse condiciones alternativas, por ejemplo, primero una reacción de condensación y luego reacción en presencia de un agente de reducción (que no es necesario que sea selectivo para "imina", por ejemplo puede emplearse borohidruro de sodio cuando la reacción se realiza en dos pasos);

15 (ii) para compuestos de fórmula I en donde la pirimidina requerida está unida a X^2 en donde X^2 representa -N-, hacer reaccionar un compuesto de fórmula V,



V

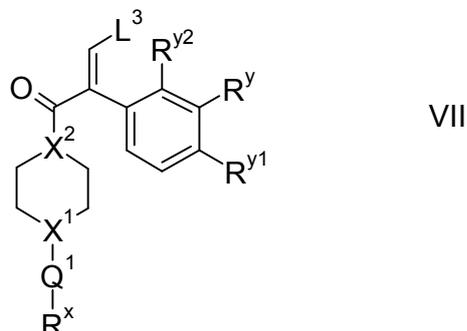
20 en donde L^2 representa un grupo adecuado saliente, tal como halo (por ejemplo cloro), con un compuesto de fórmula VI



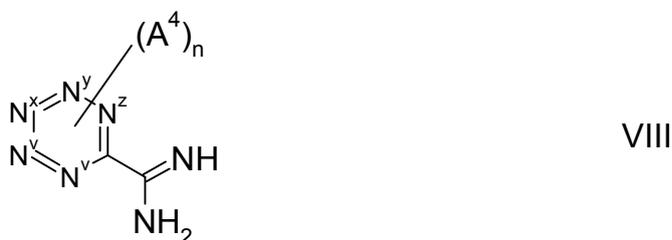
VI

25 en donde X^1 , Q^1 y R^x son tal como se definen anteriormente en la presente, en condiciones de reacción de sustitución nucleófila aromática, por ejemplo tal como las conocidas en la técnica, por ejemplo en presencia de una base (tal como una base orgánica, por ejemplo una base dialquilamina, por ejemplo N,N-diisopropilamina);

- (iii) para compuestos en donde hay un resto -CH₂- presente, reducir un compuesto correspondiente en donde hay un resto -C(O)- presente, en presencia de un agente de reducción adecuado, por ejemplo LiAlH₄;
 (iv) reacción con un compuesto de fórmula VII,



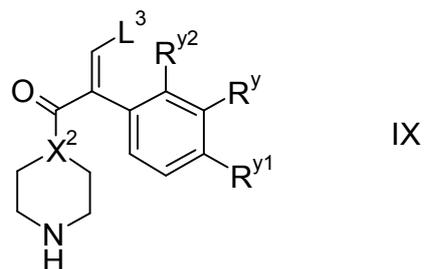
- 5 en donde L³ representa un grupo adecuado saliente (preferiblemente un resto amino, tal como -N(CH₃)₂) y los números enteros (por ejemplo R^y, R^{y1}, R^{y2}, Q¹, R^x, X¹ y X²) son tal como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula VIII,



- 10 o un derivado del mismo (por ejemplo una sal, tal como una sal HCl), en donde los números enteros (por ejemplo N^y, N^w, N^x, N^y, N^z, A⁴ y n son tal como se definen anteriormente en la presente), en condiciones de reacción que promuevan la ciclización (por ejemplo en presencia de una base, tal como una base inorgánica por ejemplo tBuOK y un disolvente adecuado tal como un disolvente alcohólico, por ejemplo etanol, cuya reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada);

- 15 (v) para compuestos que contienen un resto -C(F)₂-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que contenga un resto -C(O)-, mediante reacción con un reactivo "fluoruro" apropiado (por ejemplo trifluoruro de azufre de dietil amino; por ejemplo en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano).

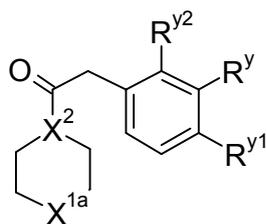
Los compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula IX,



- 20 o un derivado del mismo (tal como un derivado protegido, por ejemplo protegido en el resto -N(H)- con, por ejemplo, un grupo Boc) en donde los números enteros (por ejemplo L³, R^y, R^{y1}, R^{y2}, Q¹, R^x y X²) son tal como se definen anteriormente en la presente con un compuesto de fórmula VIII como se define anteriormente en la presente.

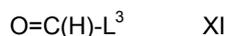
Los compuestos de fórmula V pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente.

Los compuestos de VII y IX pueden prepararse mediante reacción de un correspondiente compuesto de fórmula X,



X

5 en donde X^{1a} representa $-X^1-Q^1-R^x$ (en el caso de la preparación de los compuestos de fórmula VII) o $-N(H)-$ (en el caso de la preparación de los compuestos de fórmula IX, o un resto protegido del mismo, por ejemplo $-N(Boc)-$) y los otros números enteros (por ejemplo X^2 , R^y , R^{y1} y R^{y2}) son tal como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula XI,



en donde L^3 es como se define anteriormente en la presente (y en particular, representa un grupo amino, tal como $-N(CH_3)_2$ formando así por ejemplo DMF), por ejemplo reacción de DMF-DMA en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo un disolvente aromático, tal como tolueno) a reflujo.

10 Los compuestos de fórmula X pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente.

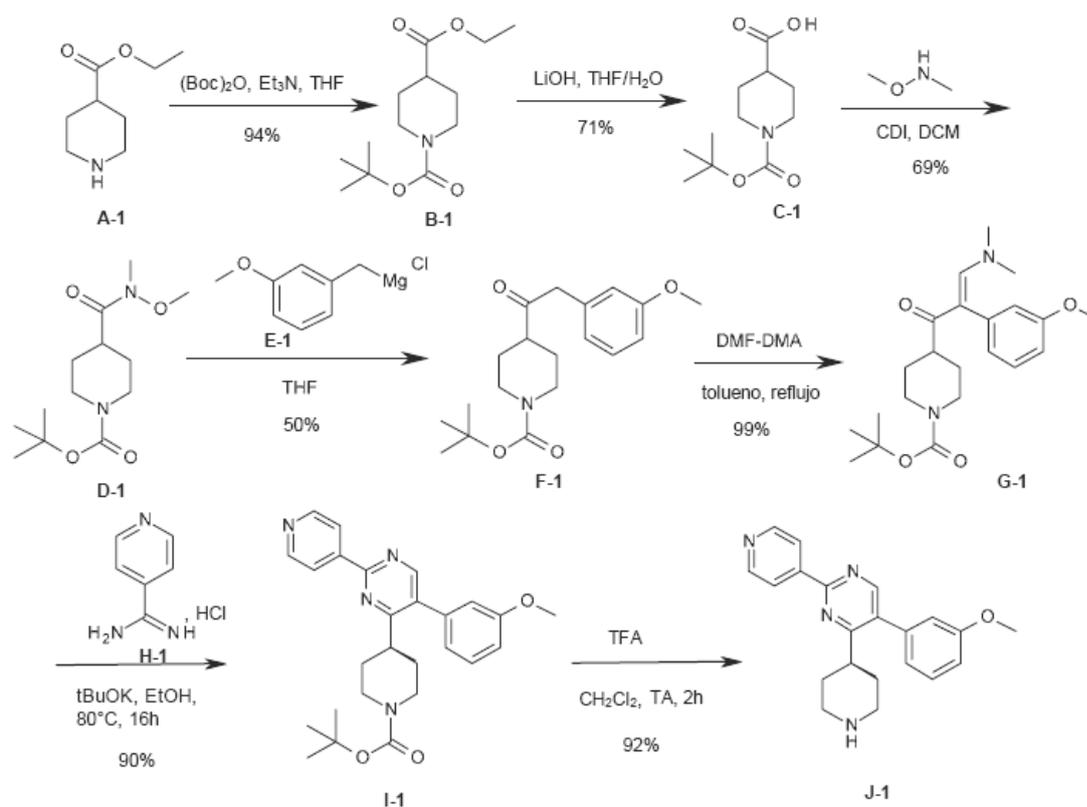
Es evidente que en las reacciones precedentes y en las que aparecen a continuación, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, en caso de que sea necesario, purificarse adicionalmente de acuerdo con las metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Es evidente además que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica, pueden aislarse de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa, cromatografía quiral. Los diastereoisómeros individuales o enantiómeros individuales también pueden obtenerse mediante Cromatografía de Fluidos Supercríticos (CFS).

15 Los materiales de partida y los intermediarios son compuestos que se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

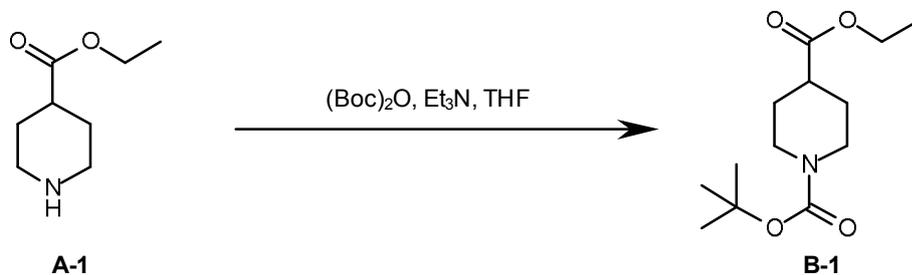
20 Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención a modo no taxativo.

PARTE EXPERIMENTAL

Esquema general 1:

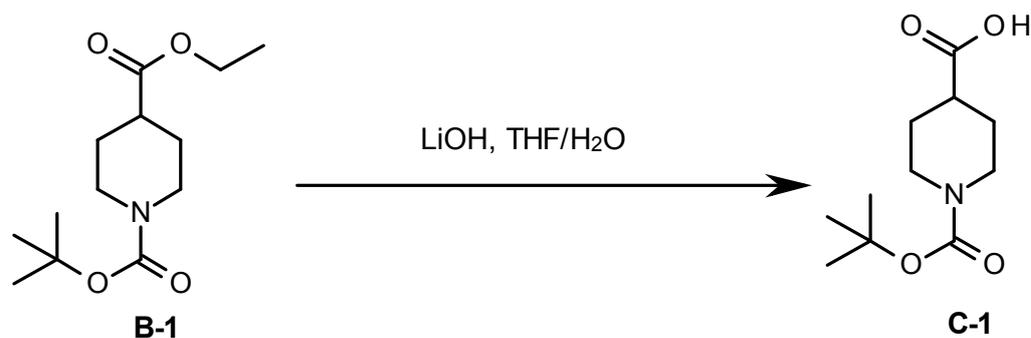


1. Síntesis del intermediario B-1:



5 A una solución de **A-1** (100 g, 0.64 mol) y Et_3N (64.37 g, 0.64 mol) en THF (1000 mL) se agregó Boc_2O (138.82 g, 0.64 mol) a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Luego la mezcla de reacción se vertió en H_2O (1000 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el intermediario **B-1** (138.10 g, rendimiento: 84%).

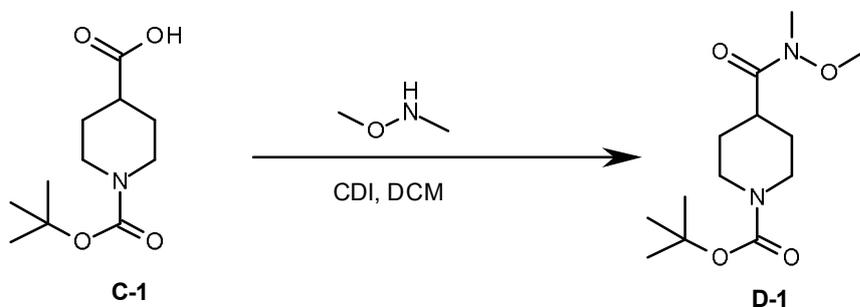
2. Síntesis del intermediario C-1:



10 A una solución de **B-1** (138 g, 0.54 mol) en 1 L de THF y 1 L de H_2O se agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (67.51 g, 1.61 mol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 15 hrs. El disolvente orgánico se eliminó a presión

reducida. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL x 3) y la capa acuosa se separó y se trató con HCl ac. 0.5 M para ajustar el pH = 3 y se extrajo con CH₂Cl₂ (1L x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el intermediario **C-1** (80 g, 65%) como un sólido blanco.

3. Síntesis del intermediario D-1:

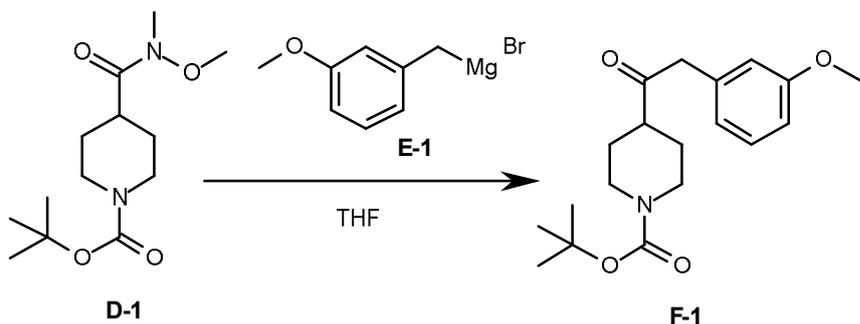


5

A una solución agitada de **C-1** (80 g, 0.35 mol) en 1 L de CH₂Cl₂ anhidro se agregó CDI (62.24 g, 0.38 mol) bajo N₂ a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora y se observó formación de gas. Se agregó Et₃N (42.37 g, 42 mol), la mezcla se agitó a 25°C durante 30 min, luego se agregó O,N-dimetilhidroxilamina clorhidrato (42.54 g, 0.44 mol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 15 hrs. La mezcla se lavó con agua, NaHCO₃ ac. y ácido cítrico monohidrato ac. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta obtener el intermediario **D-1** (80 g, 95%) como un sólido blanco.

10

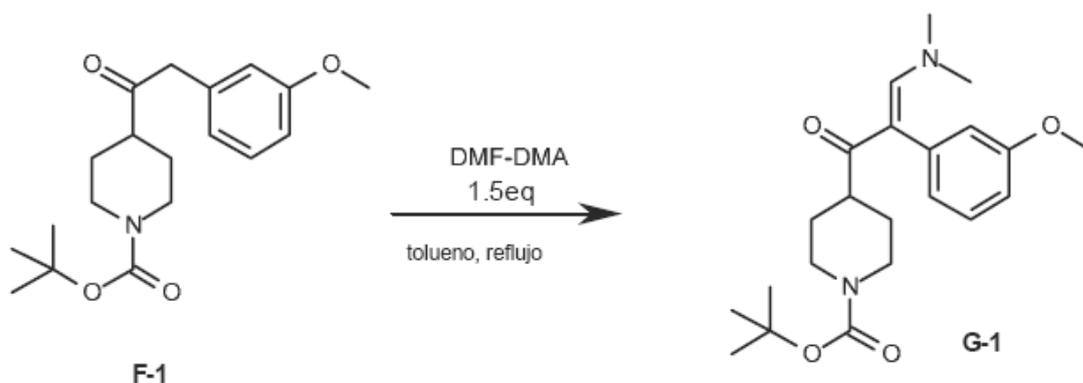
4. Síntesis del intermediario F-1:



15

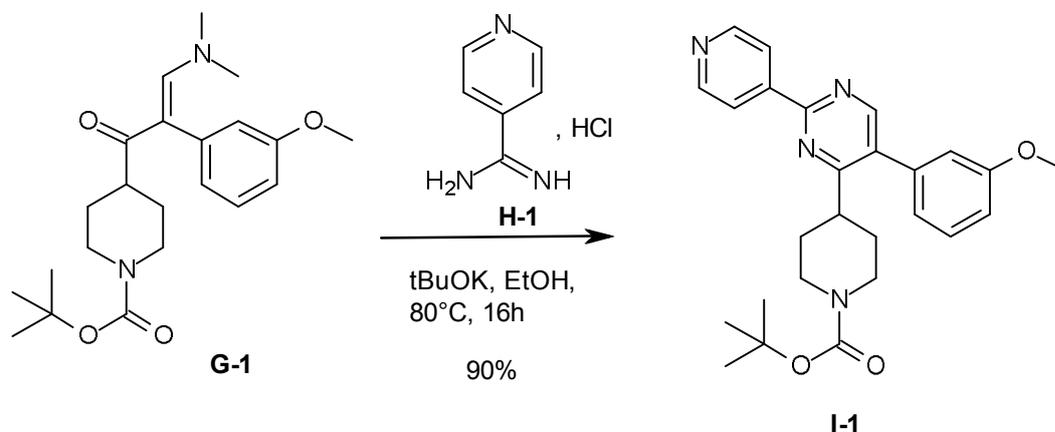
A una solución agitada de **D-1** (20 g, 73.44 mmol) en 500 mL de THF anhidro se agregó **E-1** (350 mL, 88 mmol) bajo N₂ a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y 15°C durante 6 horas. Luego la mezcla se filtró. El sólido se disolvió en NH₄Cl (100 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL x 2), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 16.2 g del intermediario **F-1** como un sólido blanco.

5. Síntesis del intermediario G-1:



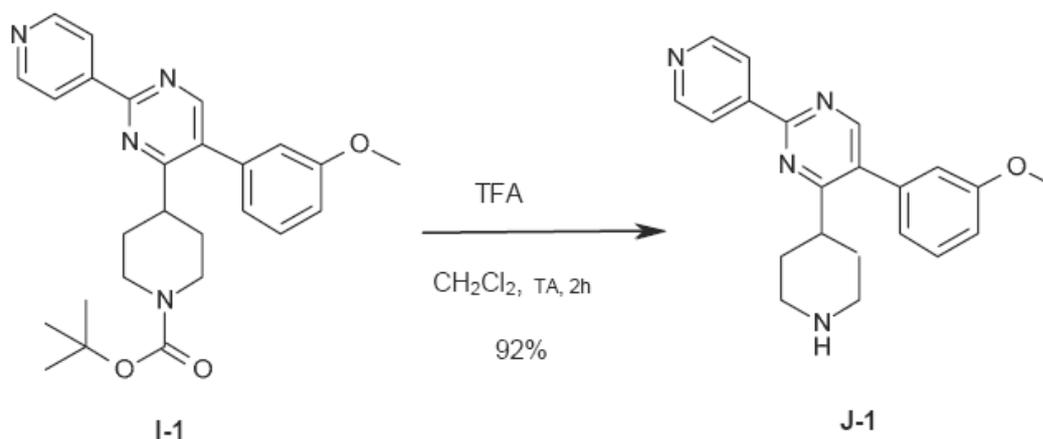
20

Una solución agitada de **F-1** (15 g, 45 mmol) y DMF-DMA (9 mL, 67.48 mol) en 300 mL de tolueno anhidro se agitó a 110°C bajo N₂ durante 4h. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 12.15 g del intermediario **G-1**.

6. Síntesis del intermediario I-1:

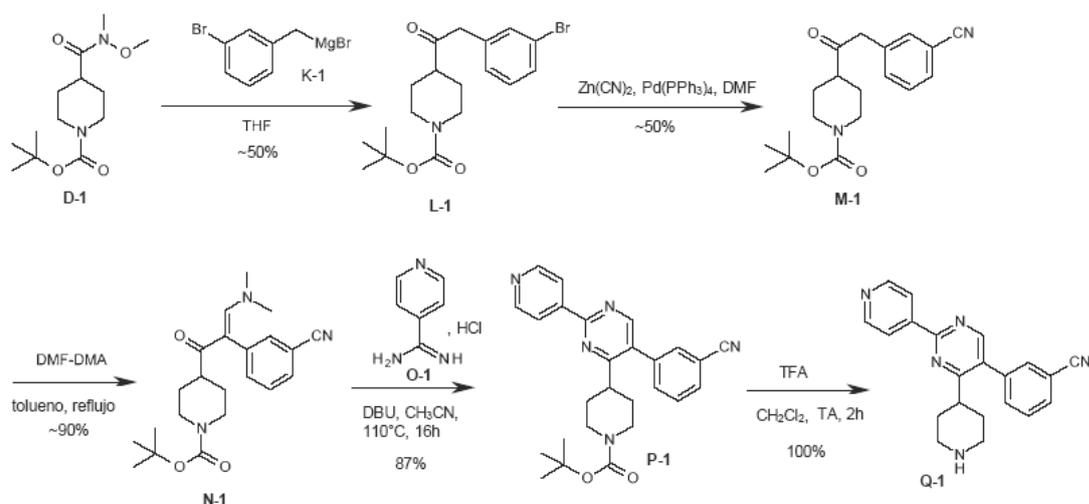
A una solución agitada de **G-1** (2.5 g, 6.4 mmol) en etanol (24 mL) se agregó a temperatura ambiente isonicotinimidamida clorhidrato **H-1** (1.5 g, 9.65 mmol) y luego *tert*-butóxido de potasio (1.44 g, 12.9 mmol).

- 5 La mezcla de reacción luego se calentó a 80°C durante 16 horas. Después que se había consumido 100% del **G-1** (monitoreando mediante LCMS), la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo luego se diluyó con diclorometano (150 mL) y se trató con agua (150 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto luego se purificó sobre gel de sílice utilizando diclorometano/acetato de etilo: 50/50 para proporcionar el intermediario deseado **I-1** como un sólido blanco claro
- 10 (2.58 g, 90% de rendimiento).

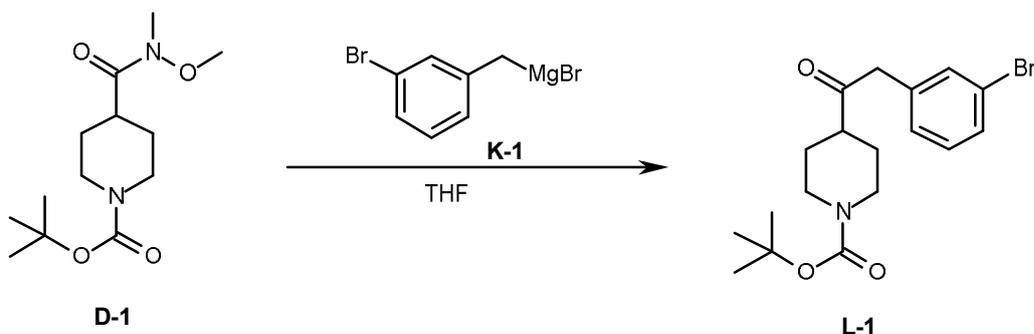
7. Síntesis del intermediario J-1:

- 15 A una solución de **I-1** (2.8 g, 6.25 mmol) en diclorometano (31 mL), se agregó ácido trifluoroacético (5.7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se había consumido completamente el **I-1** (monitoreando mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta obtener un residuo que se recogió en diclorometano (100 mL) y se trató con una solución saturada acuosa de carbonato de potasio (100 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para
- 20 proporcionar el intermediario deseado **J-1** como un sólido beige (2 g, 92%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Esquema general 2:

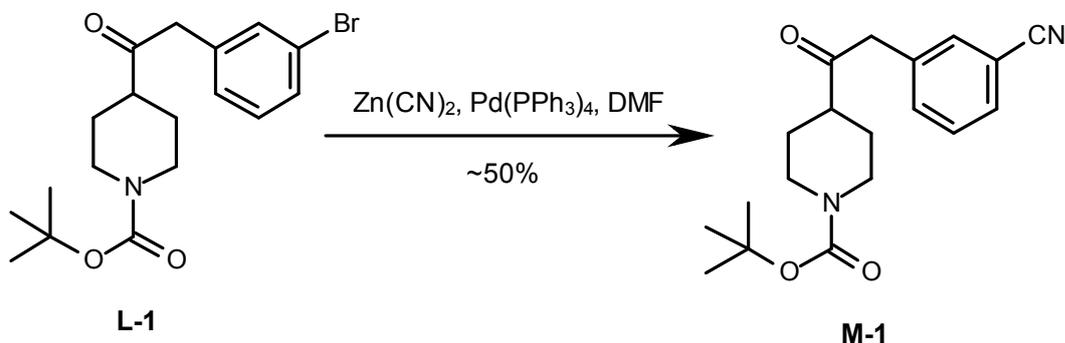


1. Síntesis del intermediario L-1:



5 A una solución agitada de **D-1** (30 g, 104 mmol) en 500 mL de THF anhidro se agregó **K-1** (500 mL, 125 mmol) bajo N_2 a 0°C . La mezcla se agitó a 15°C durante 18h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (250 mL) y EtOAc (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:etilacetato = 20:1) para obtener 15.12 g del intermediario **L-1**.

2. Síntesis del intermediario M-1:

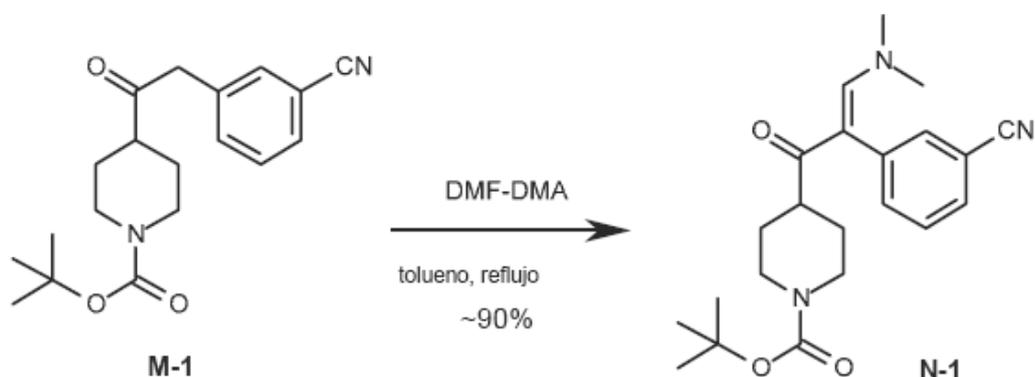


10

La mezcla de **L-1** (14.20 g, 37.14 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (6.54 g, 55.72 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.15 g, 1.86 mmol) en DMF (140 mL) se agitó a 100°C durante 18h. Una solución de NaHCO_3 (200 mL) se agregó después de que la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:etilacetato = 10:1) para obtener el intermediario **M-1** (12.04 g) como un sólido blanco.

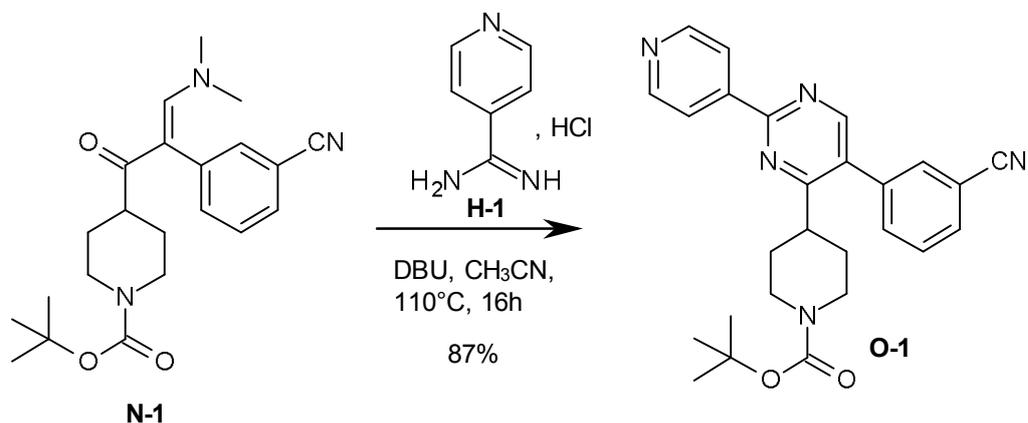
15

3. Síntesis del intermediario N-1:



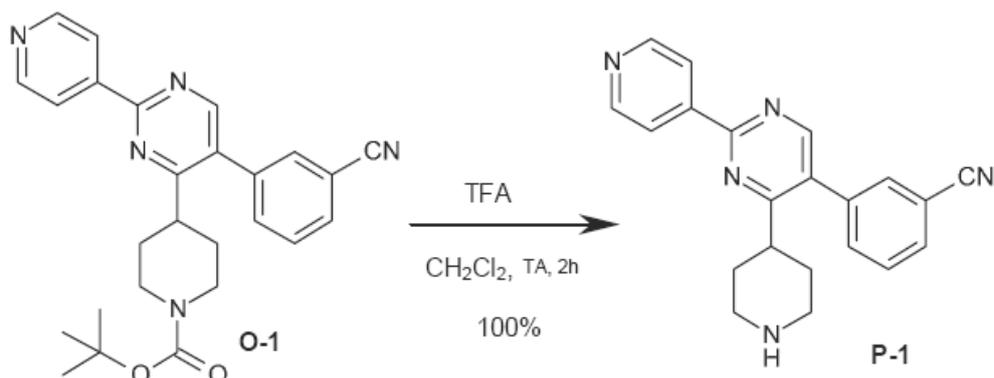
Una solución agitada de **M-1** (12.00 g, 36.54 mmol) y DMF-DMA (6.53 g, 58.81 mmol) en 300 mL de tolueno anhidro se agitó a 110°C durante 4h bajo N₂. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:etilacetato = 1:1) para obtener el intermediario **N-1** (10.05 g) como un sólido blanco.

4. Síntesis del compuesto P-1:



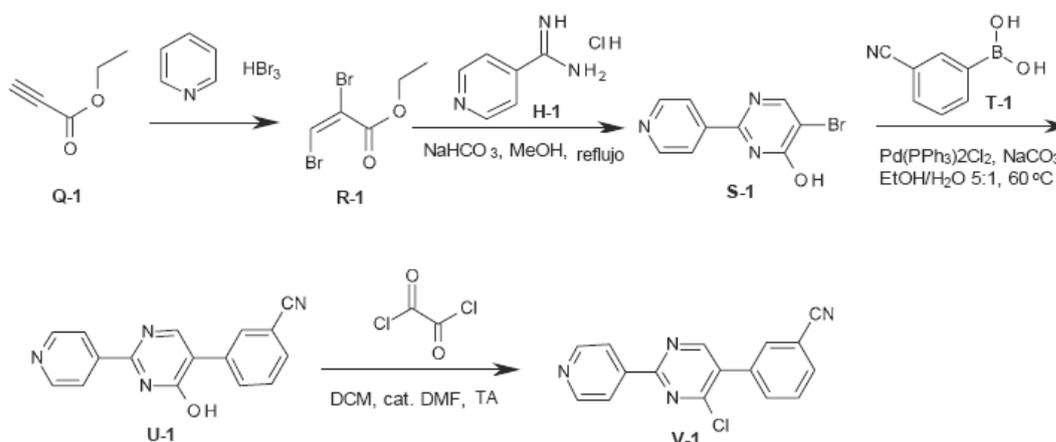
A una solución agitada de **N-1** (800 mg, 2.0 mmol) en acetonitrilo (8 mL) a temperatura ambiente se agregó isonicotinimidamida clorhidrato **H-1** (657 mg, 4.1 mmol) y luego DBU (0.93 mL, 6.2 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó en un tubo sellado a 110°C durante 16 horas. Después de que se había consumido completamente el **N-1** (monitoreando mediante LCMS), la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente y se trató con agua (30 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto (1.3 g) luego se purificó sobre gel de sílice utilizando solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (33% en H₂O): 98/2/0.1 para proporcionar el intermediario deseado **O-1** como un sólido amarillo claro (800 mg, 87% de rendimiento).

5. Síntesis del intermediario P-1:

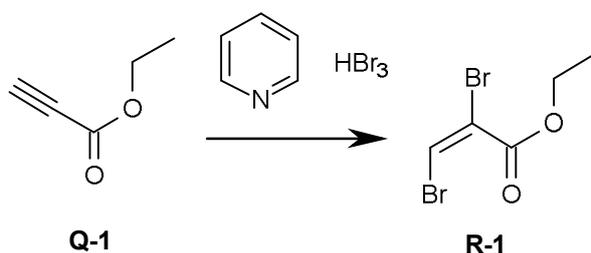


5 A una solución de **O-1** (800 mg, 1.8 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó, a temperatura ambiente, ácido trifluoroacético (2.15 mL). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se había consumido completamente el **O-1** (monitoreando mediante TLC), la mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio (30 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermediario deseado **P-1** como un sólido amarillo claro (695 mg, rendimiento cuantitativo) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Esquema general 3:

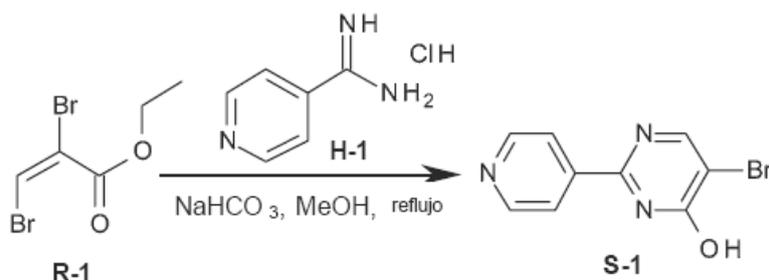


10 1. Síntesis del intermediario R-1:



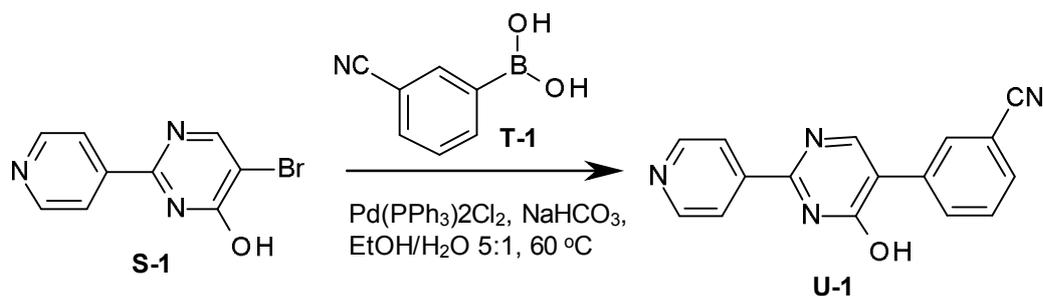
15 Una mezcla de **Q-1** (150 g, 1.53 mol) y tribromuro de piridinio (635 g, 1.99 mol) en CH_2Cl_2 (2 L) se agitó a 20 °C durante 96 horas. Luego la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 x 1 L) y salmuera (1 L), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el intermediario **R-1** (380 g, 96%) como un líquido amarillo.

2. Síntesis del intermediario S-1:



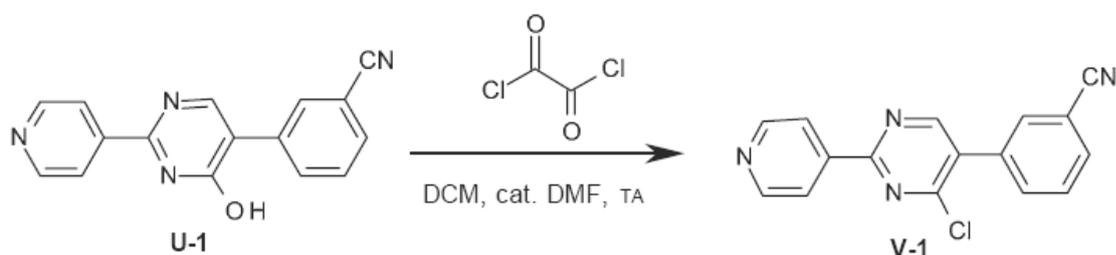
20 A una mezcla de **R-1** (170 g, 1.08 mol), **H-1** (334.00 g, 1.29 mol) y NaHCO_3 (362.45 g, 4.31 mol) en 2.5 L de MeOH anhidro se agitó a 80 °C durante 12 hrs bajo N_2 . Luego la mezcla se enfrió y se filtró, el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH=10:1) para obtener el intermediario **S-1** (170 g) como un sólido marrón.

3. Síntesis del intermediario U-1:



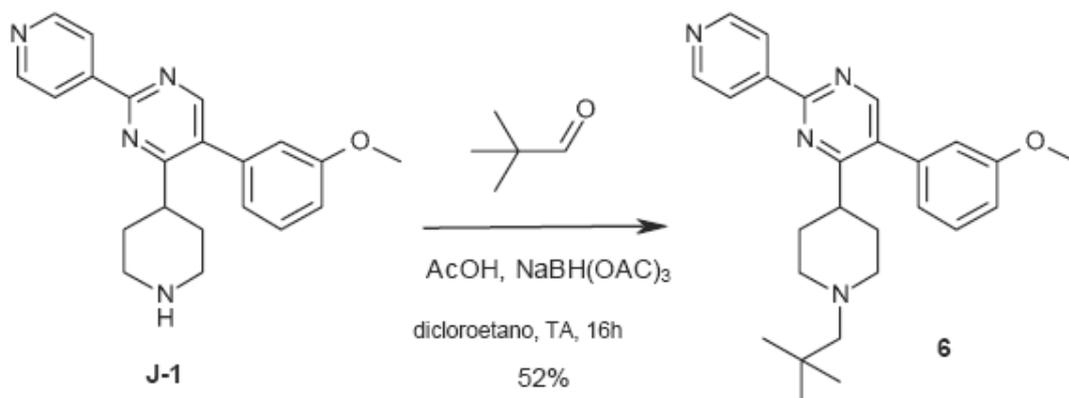
Una mezcla agitada de **S-1** (150 g, 595.08 mmol) y **T-1** (131.16 g, 892.62 mmol) en 1500 mL de EtOH y 300 mL de H₂O se agregó a NaHCO₃ (189.21 g, 1.79 mol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 g) bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 8 hrs bajo N₂. Luego la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc para proporcionar el intermediario **U-1**. El compuesto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso.

4. Síntesis del intermediario V-1:



A una suspensión agitada de **U-1** (100 g, bruto) en 1500 mL de CH₂Cl₂ anhidro se agregó por goteo dicloruro de oxalilo (462.77 g, 3.65 mol) a 0°C bajo N₂. Luego se agregó DMF (53.30 g, 7.29 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 4h bajo N₂. Luego el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (1L) y NaHCO₃ acuoso (1L). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: MeOH=20:1) para obtener el producto bruto. El producto bruto se lavó con EtOH para proporcionar 9.4 g del intermediario **V-1** como un sólido marrón y se utilizó directamente en el siguiente paso.

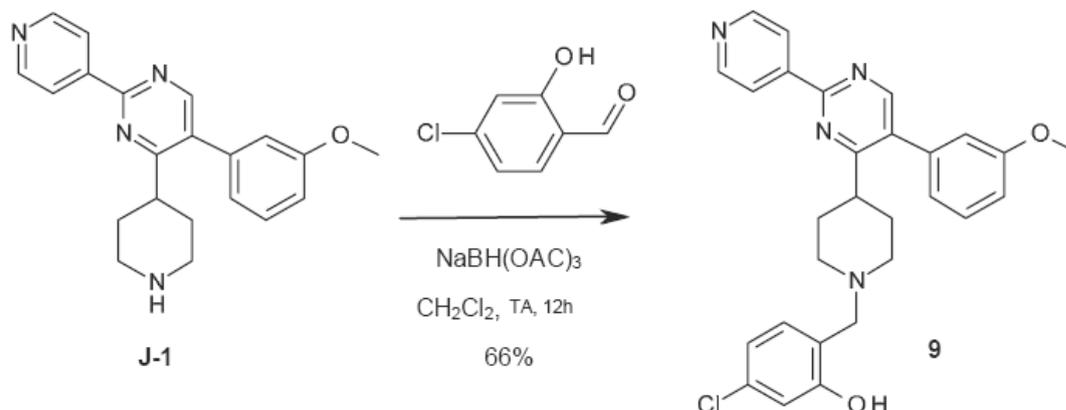
15 Síntesis del compuesto final 6:



A una solución de **J-1** (250 mg, 0.722 mmol) en dicloroetano (10 mL), se agregaron ácido acético (0.124 mL, 2.17 mmol) y 2,2-dimetilpropanal (0.157 mL, 1.45 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (428 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Para completar la reacción, se agregaron 2,2-dimetilpropanal (0.157 mL, 1.45 mmol) y ácido acético (0.124 mL, 2.17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h antes de agregar triacetoxi-borohidruro de sodio (428 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se diluyó con diclorometano y se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto luego se purificó sobre gel de sílice utilizando solución de

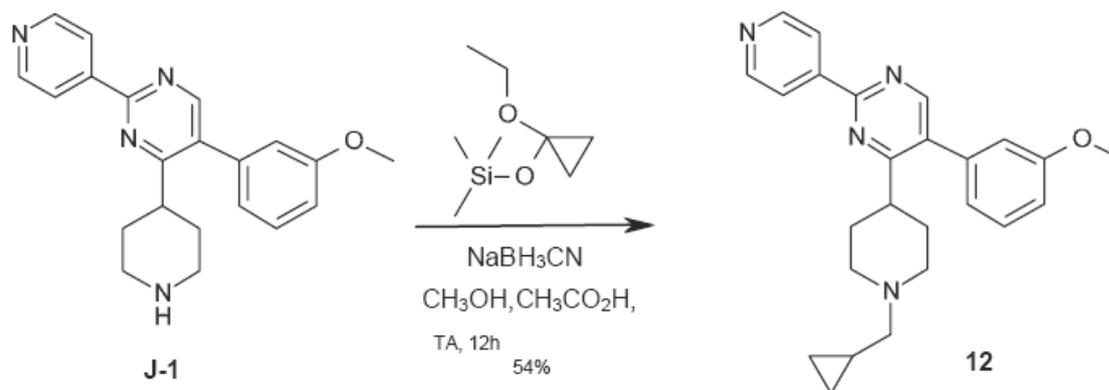
diclorometano/ metanol/hidróxido de amonio (33% en H₂O): 98/2/0.1 para proporcionar el compuesto deseado **6** como un sólido blanco (156 mg, 52% de rendimiento).

Síntesis del compuesto final 9:



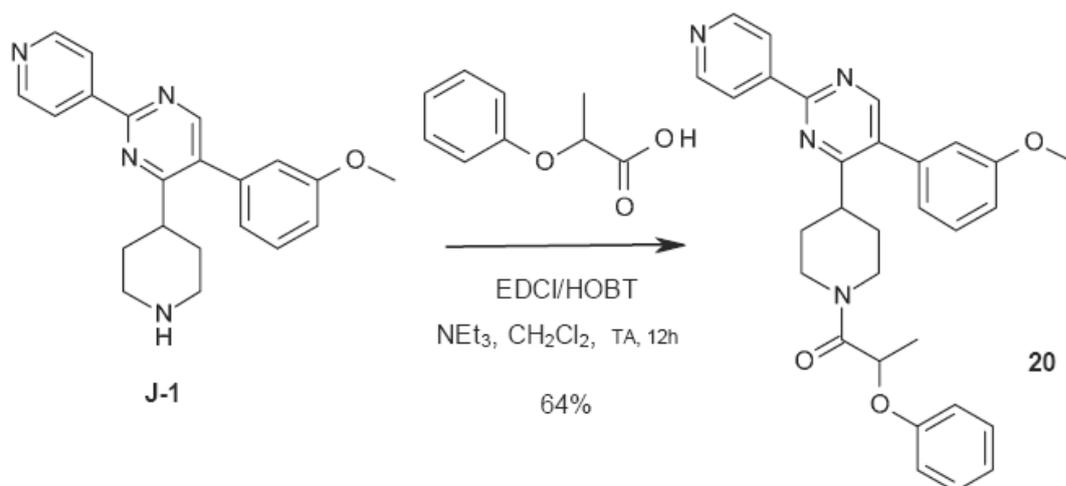
- 5 A una solución de **J-1** (0.15 g, 0.433 mmol) y 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído (0.068 g, 0.433 mmol) en diclorometano (4 mL) bajo atmósfera de N₂ se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.138 g, 0.649 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se cargó directamente en TLC preparativa y eluyó cuatro veces con [heptano(1):EtOAc(2)]. La banda principal se raspó y eluyó del SiO₂ con [EtOAc(9):MeOH(1)]. Lo eluido se evaporó hasta secarse para proporcionar 0.139 g del compuesto **9** (66%).
- 10

Síntesis del compuesto final 12:



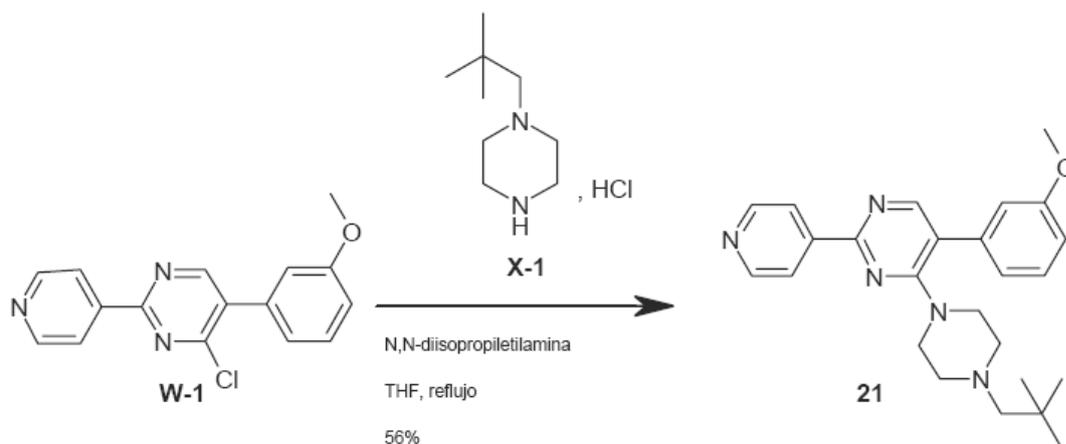
- 15 A una solución de **J-1** (0.1 g, 0.289 mmol) en metanol (extra seco) (3 mL) y ácido acético (0.1 mL) bajo atmósfera de N₂ se agregó (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0.061 mL, 0.303 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, luego se agregó cianoborohidruro de sodio (0.027 g, 0.433 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar reflujo durante toda la noche, luego se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó 24 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en TLC preparativa y eluyó con [CH₂Cl₂ (95) : MeOH (5)]. La banda principal se raspó y eluyó del SiO₂ con [EtOAc (9) : MeOH (1)]. Lo eluido se evaporó hasta secarse para proporcionar 0.089 g del compuesto final **12** (54%).

- 20 **Síntesis del compuesto final 20:**



5 Una mezcla de **J-1** (100 mg, 0.289 mmol), ácido 2-fenoxipropiónico (62.4 mg, 0.375 mmol), EDCI (83 mg, 0.433 mmol), HOBT (58.5 mg, 0.433 mmol) y NEt₃ (61 µL, 0.433 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agitó a TA durante toda la noche. Se agregó agua y las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm, 30 g) con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97.5/2.5/0.1. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto final **20** (64%).

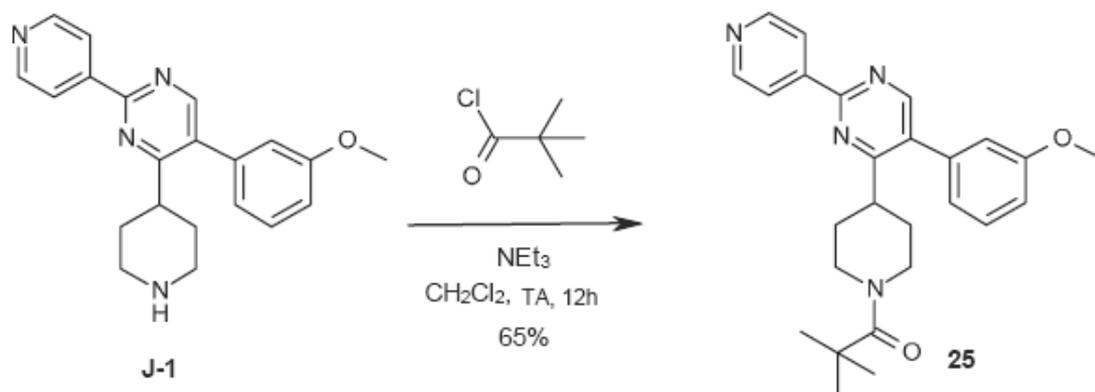
Síntesis del compuesto final 21:



10 El intermediario **W-1** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermediario **V-1**, utilizando ácido (3-metoxifenil)borónico en lugar de **T-1**.

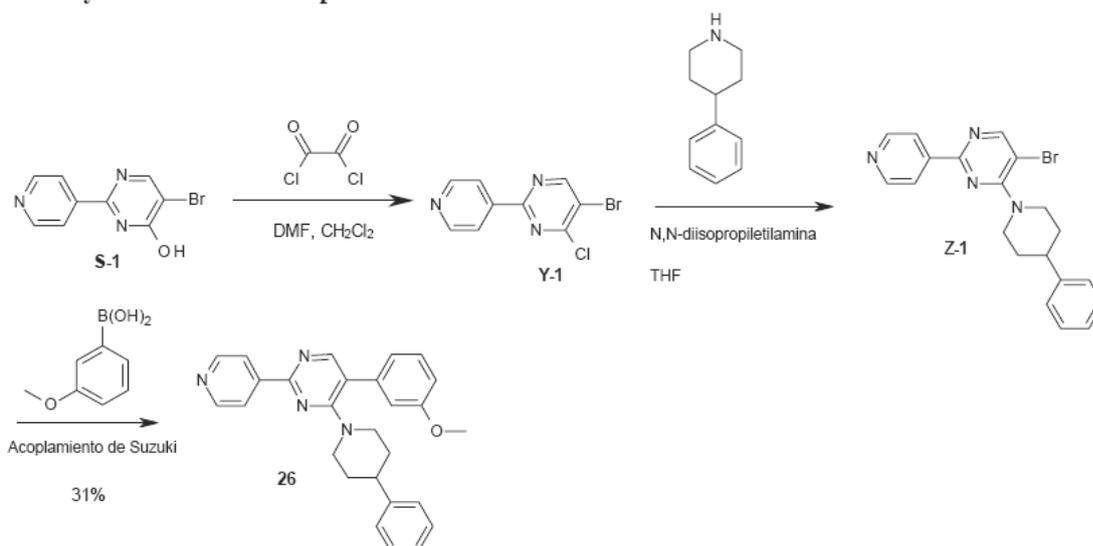
15 Una solución de **W-1** (99 mg, 0.333 mmol), **X-1** (77 mg, 0.399 mmol) y N,N-diiso-propiletilamina (0.142 mL, 0.831 mmol) en THF (20 mL) se agitó a reflujo durante toda la noche. Para completar la reacción, se agregaron **X-1** (236 mg, 1.22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.63 mL, 3.7 mmol) en porciones durante 2 días y la mezcla de reacción se agitó a reflujo. La mezcla de reacción se dejó alcanzar TA y los disolventes se eliminaron al vacío. El aceite marrón residual (aprox. 0.5 g) se disolvió en MeOH/CH₂Cl₂ y los sólidos se eliminaron por filtración. La TLC preparativa (Heptano/ Dietiléter, 4:1 [3x], 9:1 [3x]) proporcionó 80 mg de un aceite incoloro. El material se disolvió en DIPE y se agregó heptano. La eliminación de los disolventes al vacío proporcionó el compuesto **21** como un sólido incoloro (70 mg, 56%).

20 **Síntesis del compuesto final 25:**



5 Una solución de **J-1** (100 mg, 0.29 mmol), cloruro de trimetilacetilo (35.5 μ L, 0.29 mmol), NEt_3 (40 μ L, 0.29 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar 120 mg. Lo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal en sílice de estabilidad (5 μ m 150x30.0mm), gradiente en fase móvil de 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH a 0.6% NH_4OH , 94% DCM, 6% MeOH). El sólido se cristalizó en diisopropiléter y se secó con presión al vacío a 70°C para proporcionar el compuesto **25** (81 mg, 65%).

Síntesis del compuesto final **26**:



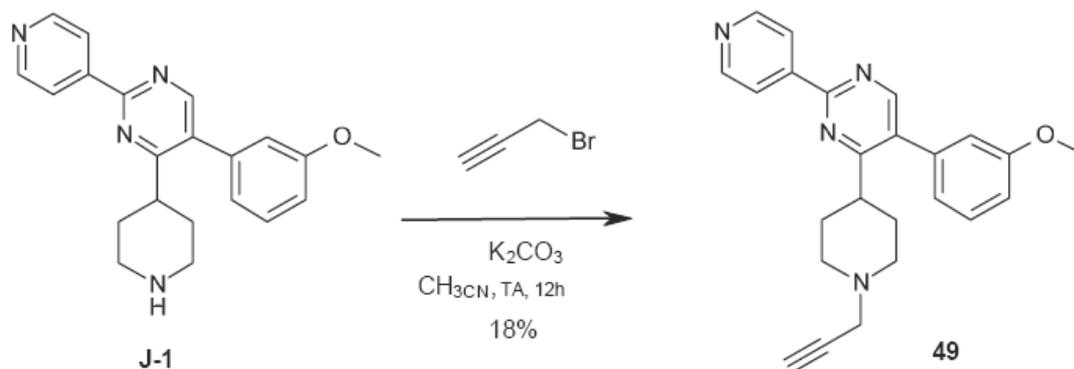
10 En nitrógeno, se agregó cloruro de oxalilo (0.22 mL, 2.55 mmoles) a una suspensión de **S-1** en CH_2Cl_2 (50 mL). Se agregó DMF (0.02 mL) por goteo (exotérmico) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Los disolventes se eliminaron al vacío. El material bruto **Y-1** se utilizó directamente en el siguiente paso.

15 Se agregó 4-fenil piperidina (0.089 g, 0.549 mmoles) a una suspensión de **Y-1** (0.099 g, 0.366 mmol) en THF (8 mL). Al agregarse, los sólidos se disolvieron y el color pasó de amarillo amarronado a púrpura. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.188 mL, 1.098 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. Se agregaron agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y los disolventes se eliminaron al vacío. Lo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 , 2% MeOH) para proporcionar el intermediario **Z-1** como un aceite amarillo (66 mg, 46%).

20 Una suspensión de **Z-1** (0.066 g, 0.167 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (0.038 g, 0.25 mmol) y carbonato de sodio (0.060 g, 0.566 mmol) en DME (8 mL)/ H_2O (2 mL) se enjuagó con argón durante 5 min. Se agregó cloruro de trans-BIS(Trifenilfosfina)paladio(II) (6 mg, 8.6 μ mol) y la suspensión se enjuagó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción (suspensión) se agitó a 60°C bajo argón durante 2h. Se agregaron H_2O y EtOAc. Los sólidos se eliminaron por filtración. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 . Los disolventes se eliminaron al vacío. El material se disolvió en CH_2Cl_2 . Se agregó agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche. Las capas se

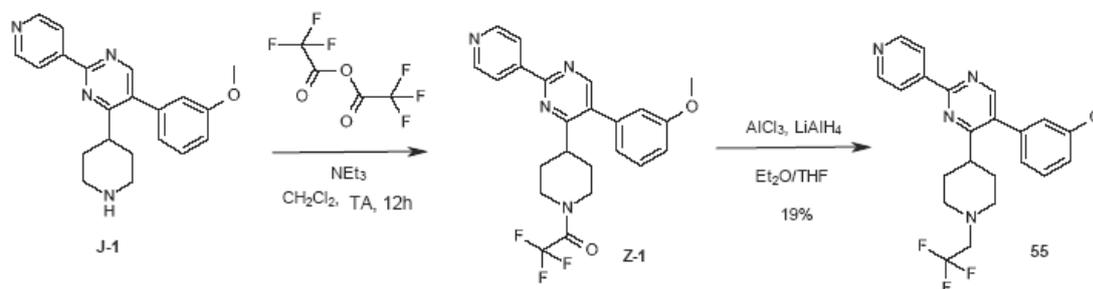
separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 . Los disolventes se eliminaron al vacío. El material se coevaporó con CH_2Cl_2 . Se agregó Et_2O al aceite amarillo. El material solidificó. La suspensión se agitó en Et_2O durante toda la noche. El sólido se retiró mediante filtración, se lavó con Et_2O y H_2O y se secó para proporcionar el compuesto final **26** (31%).

5 Síntesis del compuesto final **49**:



Se agitaron **J-1** (100 mg, 0.289 mmol), K_2CO_3 (80 mg, 0.57 mmol), bromuro de propargilo (solución 80% p en tolueno, 39 μL , 0.35 mmol) en CH_3CN (4 mL) a TA durante toda la noche. Se agregaron H_2O y CH_2Cl_2 , la fase orgánica se decantó, se secó sobre polvo de MgSO_4 , se filtró y disolvente se evaporó. El compuesto bruto se purificó mediante columna cromatografía sobre columna en gel de sílice (15-40 μm , 30g) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.5 para proporcionar 20 mg del compuesto **49** después de la cristalización en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Diisopropiléter}$ (18%).

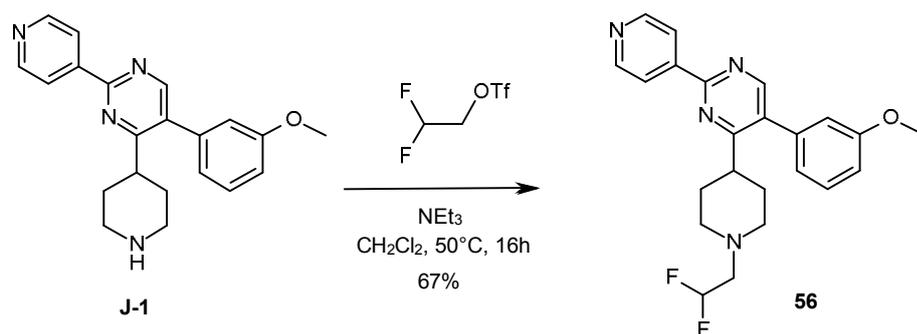
Síntesis del compuesto final **55**:



Se agitaron **J-1** (200 mg, 0.58 mmol), anhídrido trifluoroacético (177 μL , 1.27 mmol), NEt_3 (642 μL , 4.62 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a TA durante 12h. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar 248 mg del intermediario **Z-1**. El compuesto bruto se utilizó directamente en el siguiente paso.

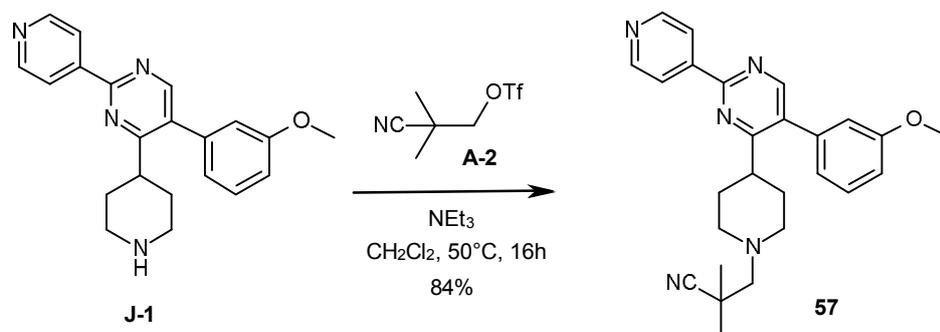
Bajo reflujo de N_2 , a -70°C , se agregó Et_2O (5 mL) a AlCl_3 (97 mg, 0.73 mmol) luego la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Se agregó LiAlH_4 (1.12 mL, 2.24 mmol) por goteo a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Se agregó por goteo **Z-1** (248 mg, 0.56 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1h. La reacción se aplacó con hielo y se agregó EtOAc . Las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. Lo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm , 30 g) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1. El compuesto luego se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos quiral en 2-etilpiridina 6 μm 150x21.2mm (fase móvil 92% CO_2 , 8% MeOH) para proporcionar el compuesto **55** (45 mg, 19%).

Síntesis del compuesto final **56**:



5 A una solución de **J-1** (250 mg, 0.72 mmol) en diclorometano (3.6 mL) se agregó, a temperatura ambiente, triflato de 2,2- difluoroetilo (230 mg, 1.08 mmol) y luego trietilamina (0.36 mL, 2.16 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción luego se agitó a 50°C durante 16 horas y se trató con agua (5 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío (300 mg). El compuesto bruto luego se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo (100%) para proporcionar el compuesto deseado **56** como un sólido blanco (200 mg, 67% de rendimiento).

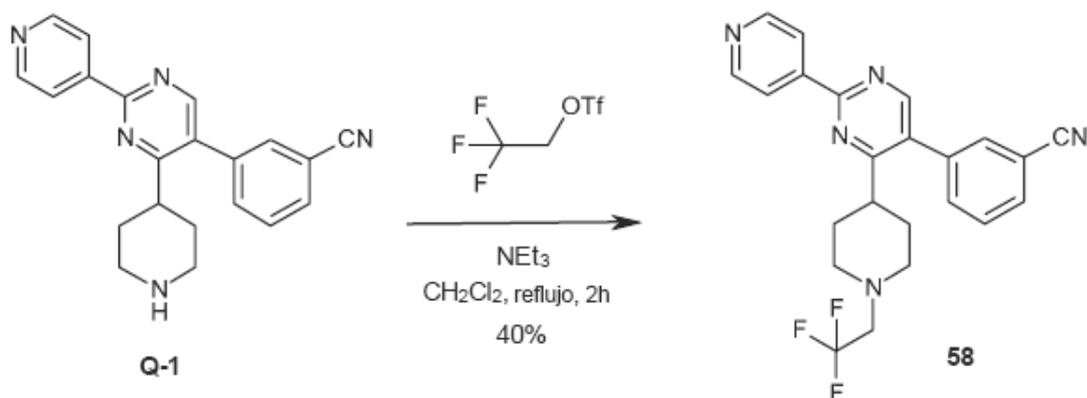
Síntesis del compuesto final 57:



10 A una solución de **J-1** (250 mg, 0.72 mmol) en diclorometano (3.6 mL) se agregó, a temperatura ambiente, **A-2** (247 mg, 1.08 mmol) y luego trietilamina (0.36 mL, 2.16 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 50°C durante 16 horas y se trató con agua (5 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío (650 mg). El compuesto bruto luego se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/ diclorometano: 70/30 para proporcionar el compuesto deseado **57** como un sólido blanco (260 mg, 84% de rendimiento).

15

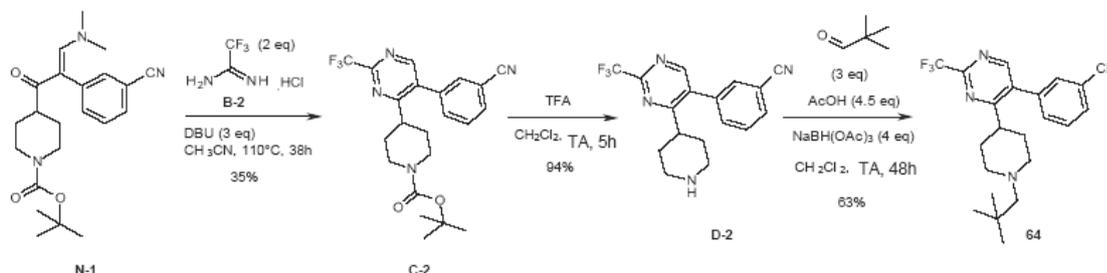
Síntesis del compuesto final 58:



20 A una solución de **Q-1** (200 mg, 0.58 mmol) en diclorometano (3 mL) se agregó, a temperatura ambiente, triflato de 2,2,2- trifluoroetilo (0.13 mL, 0.88 mmol) y luego trietilamina (0.24 mL, 1.76 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de que se había consumido un 80% del **Q-1** (monitoreando mediante LCMS), la mezcla de reacción se trató con agua (5 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío

(185 mg). El compuesto bruto luego se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/éter de petróleo 50/50 para proporcionar el compuesto deseado **58** como un sólido blanco (100 mg, 40% de rendimiento).

Síntesis del compuesto final **64**:

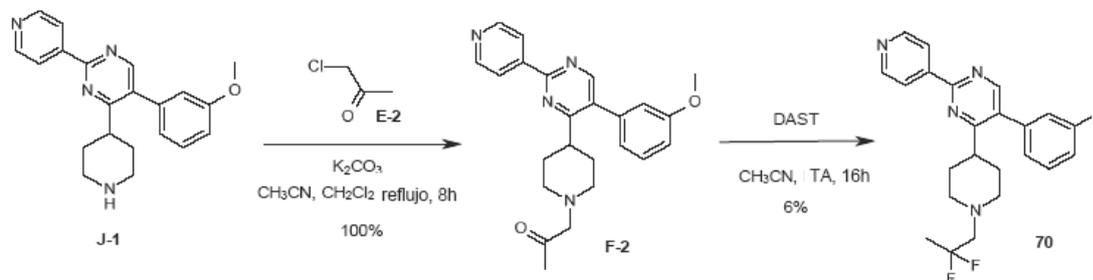


5 A una solución agitada de **N-1** (800 mg, 2.0 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó, a temperatura ambiente, 2,2,2-trifluoroacetimidamida clorhidrato **B-2** (620 mg, 4.1 mmol) y luego DBU (0.93 mL, 6.2 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó en un tubo sellado a 110°C durante 38 horas. Después de que se había consumido un 54% del **N-1** (monitoreando mediante LCMS), la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (30 mL) y se trató con agua (30 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto luego se purificó sobre gel de sílice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo 70/30 para proporcionar el intermediario deseado **C-2** como un sólido amarillo claro (315 mg, 35% de rendimiento).

10 A una solución de **C-2** (465 mg, 1.08 mmol) en diclorometano (5 mL), se agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se había consumido completamente el **C-2** (monitoreando mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta obtener un residuo que se recogió en diclorometano (30 mL) y se trató con una solución saturada acuosa de carbonato de potasio (30 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermediario deseado **D-2** como un sólido amarillo claro (340 mg, 94% de rendimiento) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 A una solución de **D-2** (340 mg, 1.02 mmol) en dicloroetano (13 mL), se agregó ácido acético (0.19 mL, 4.59 mmol), a temperatura ambiente y luego 2,2-dimetil-propanal (0.33 mL, 3.07 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (867 mg, 4.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se diluyó con diclorometano (30 mL) y se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío (400 mg). El compuesto bruto luego se purificó sobre gel de sílice utilizando solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (33% en H₂O): 99/1/0.1 para proporcionar el compuesto deseado **64** como un sólido blanco (260 mg, 63% de rendimiento).

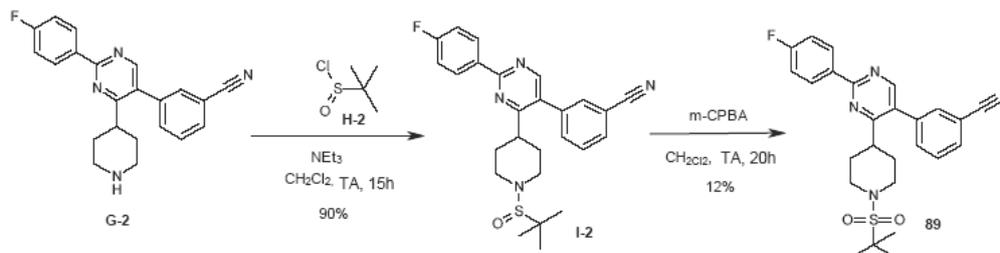
30 Síntesis del compuesto final **70**:



35 A una solución agitada de **J-1** (800 mg, 2.3 mmol) en acetonitrilo (9.2 mL) y diclorometano (4.8 mL) se agregó, a temperatura ambiente, cloroacetona **E-2** (0.27 mL, 3.45 mmol) y luego carbonato de potasio (0.64 g, 4.6 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente se diluyó con diclorometano (30 mL) y se trató con agua (30 mL). La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermediario deseado **F-2** como un aceite rojo (930 mg, 100% de rendimiento) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

A una solución de **F-2** (930 mg, 2.3 mmol) en diclorometano (115 mL), trifluoruro de azufre de dimetil amino (DAST) (0.57 mL, 6.9 mmol) se agregó por goteo, a -78°C . La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se trató con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio (50 mL), a 0°C . La mezcla bruta acuosa se extrajo con diclorometano (2×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se purificó primero sobre gel de sílice utilizando solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (33% en H_2O): 99/1/0.1, luego se llevó a cabo otra purificación utilizando diclorometano/acetato de etilo: 80/20. El residuo finalmente se trituró con pentano para proporcionar el compuesto deseado **70** como un sólido gomoso marrón (60 mg, 6%).

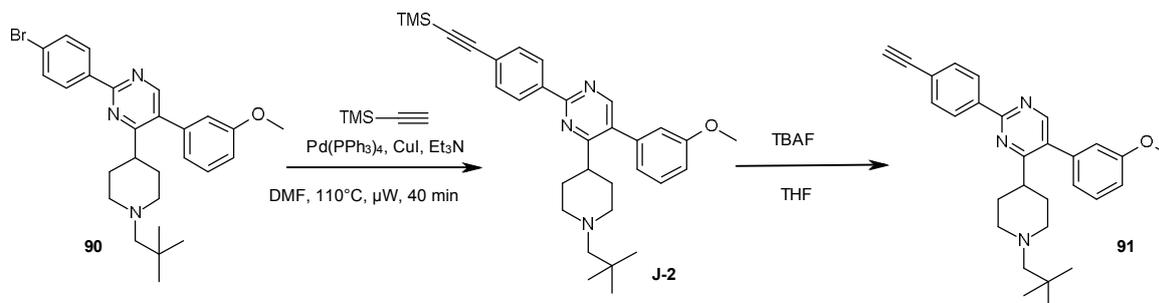
10 Síntesis del compuesto final 89:



A una mezcla del Intermediario **G-2** (0.15 g, 0.38 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó trietilamina (0.12 g, 1.14 mmol) y luego el compuesto **I-2** (0.053 g, 0.38 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo N_2 durante 15 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se retro-extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para proporcionar el intermediario **I-2** (0.16 g, 90%).

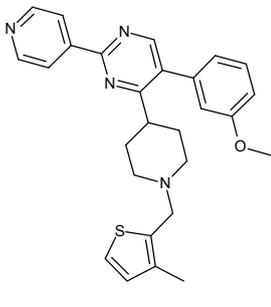
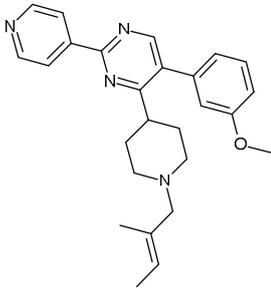
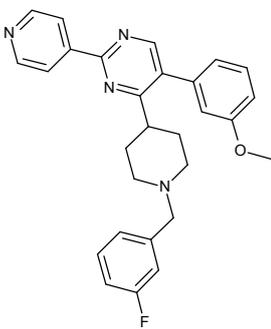
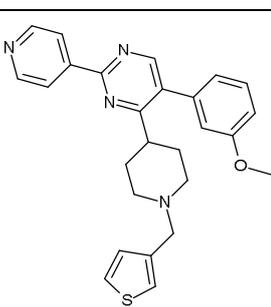
A una solución del Intermediario **I-2** (0.16 g, 0.35 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó *m*-CPBA (0.066 g, 0.38 mmol) en porciones a 0°C . La mezcla se agitó a 15°C durante 20 horas. El sólido se precipitó y se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto **89** (16 mg, 12%).

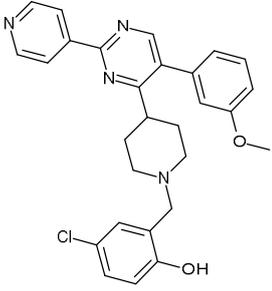
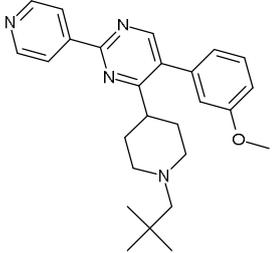
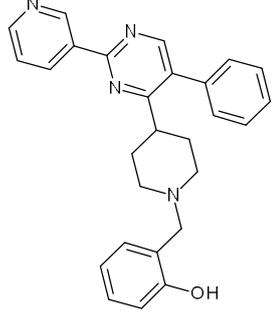
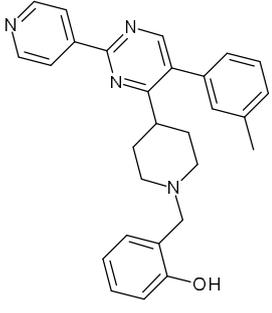
Síntesis del compuesto final 91:

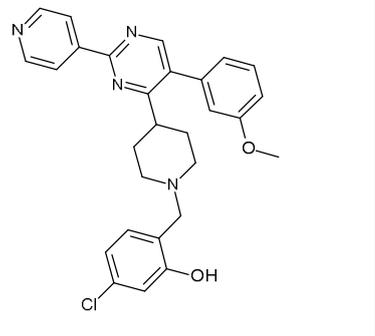
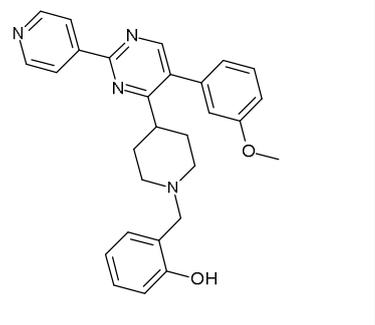
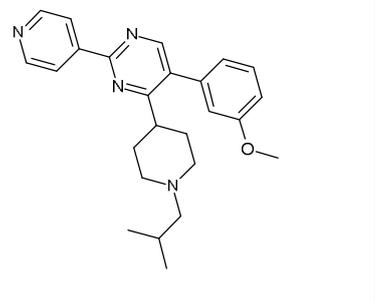
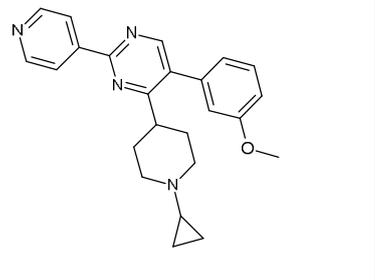
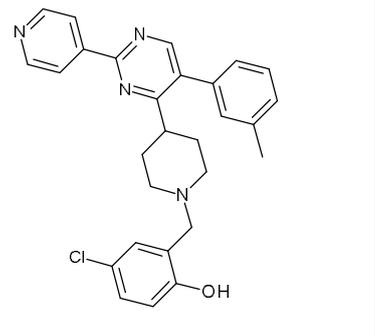


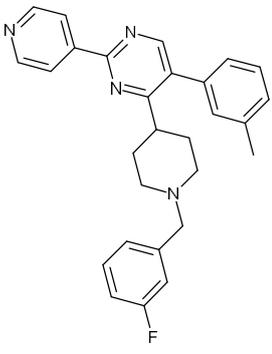
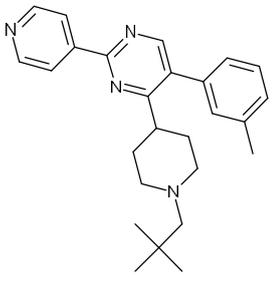
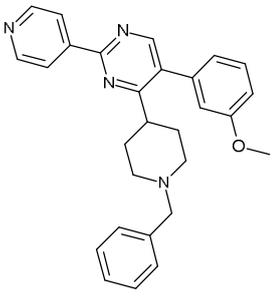
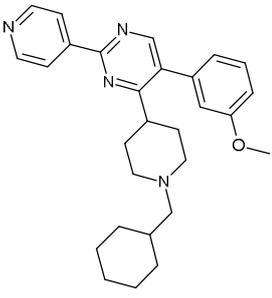
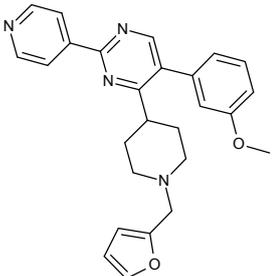
Se agregó trietilsilil acetileno (38 mg, 0.27 mmol) a una solución del compuesto **90** (0.12 g, 0.18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 mg, 0.018 mmol), trietilamina (0.22 g, 2.16 mmol) y yoduro de cobre (I) (3 mg, 0.011 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 en un recipiente de microondas. El recipiente se tapó e irradió a 110°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se secó al vacío y se utilizó directamente en el siguiente paso. Se obtuvieron 0.15 g del Intermediario bruto **J-2**.

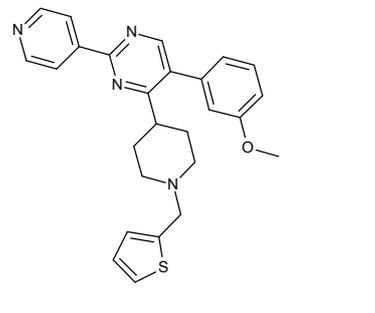
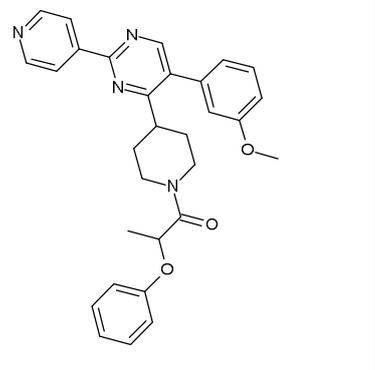
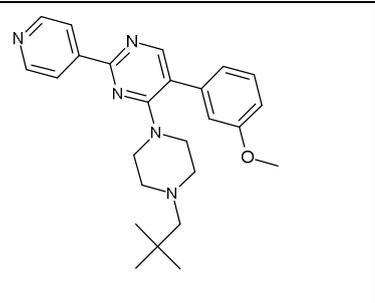
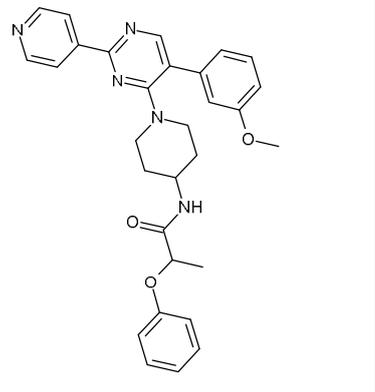
El Intermediario **J2** (bruto, 0.18 mmol) en THF seco (35 mL) se agregó a una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 7.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó directamente mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa básica (columna: C18, eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 97/3, 0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). La fracción deseada se recogió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto **91** (10 mg, 13%).

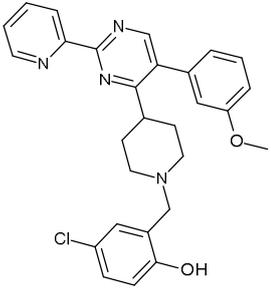
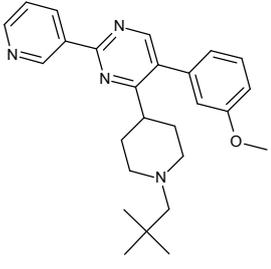
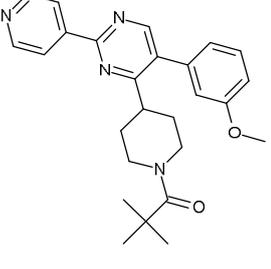
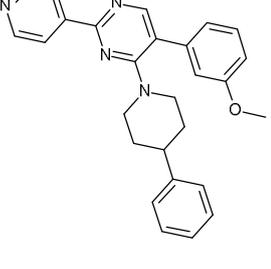
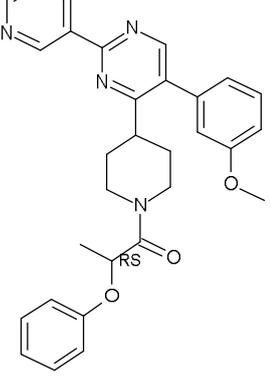
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
1		456.20	457	1.53 B5501	Intermediario J1 Compuesto final 9	
2		414.24	415	1.46 B5501	Intermediario J1 Compuesto final 9	
3		454.22	455	4.23 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 9	111-114
4		442.18	443	4.3 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	135 (K)

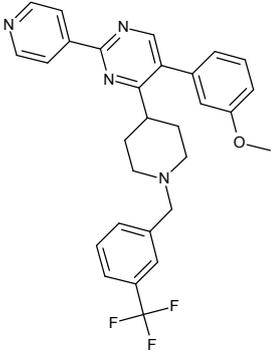
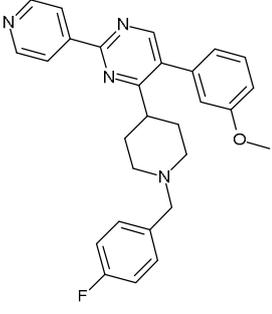
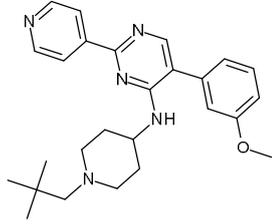
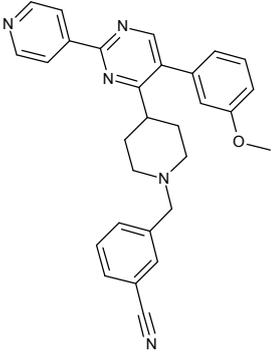
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
5		486.18	487	4.23 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 9	227-228
6		416.26	417	5.45 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	118 (K)
7		422.21	423	1.43 B5501	Intermediario J1 Compuesto final 9	
8		436.23	437	4.47 MERC20	Intermediario J1 Compuesto final 9	149-151

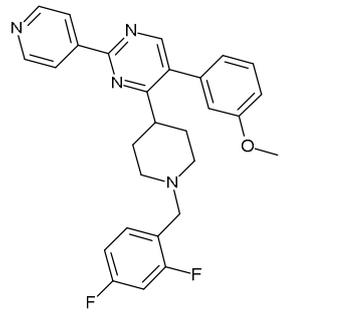
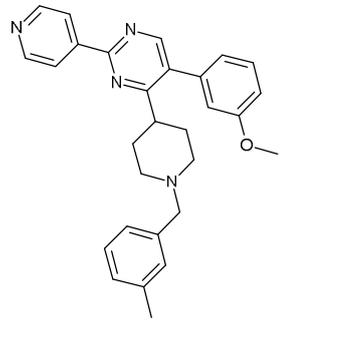
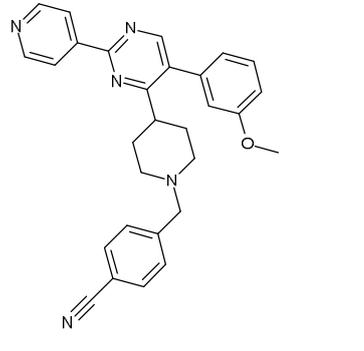
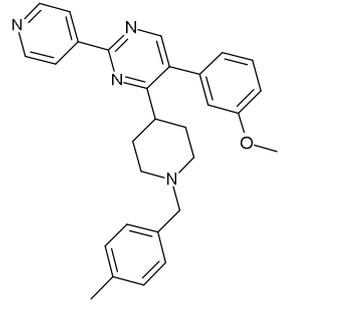
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
9		486.18	487	4.29 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 9	119-123
10		452.22	453	4.17 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 9	142-146
11		402.24	403	4.3 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 6	105-106
12		386.21	387	4.06 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 12	153-156
13		470.19	469 (M-H)	4.42 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 9	180-181

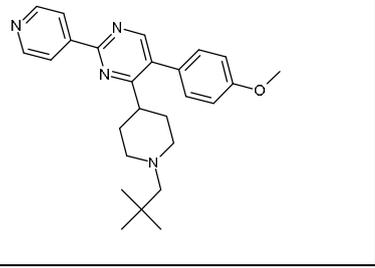
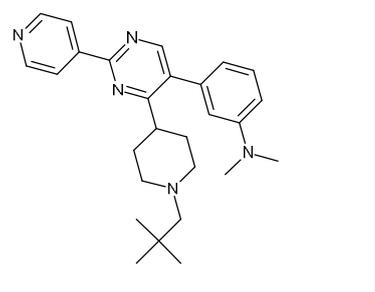
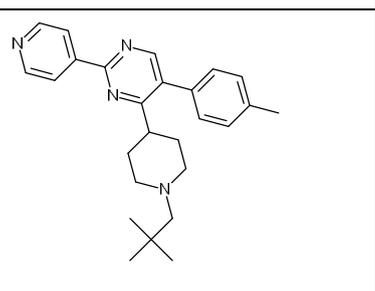
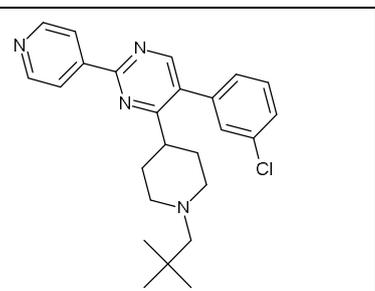
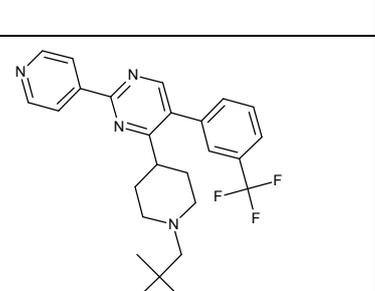
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
14		438.22	439	4.38 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 9	195-196
15		400.26	401	4.62 MERC22	Intermediario J1 Compuesto final 6	123-127
16		436.23	437	4.63 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 9	174 (K)
17		442.27	443	4.86 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	130 (K)
18		426.21	427	4.23 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	120 (K)

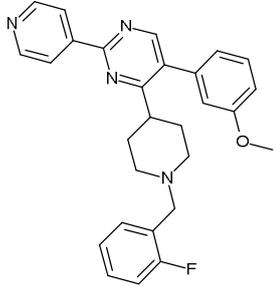
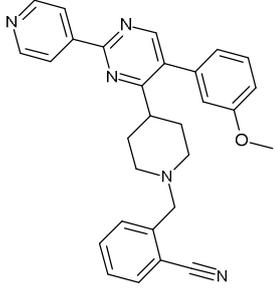
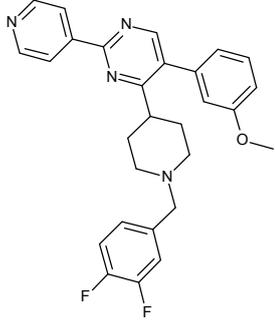
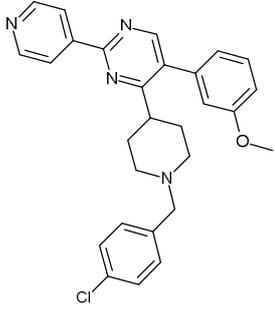
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
19		442.18	443	4.65 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	130 (K)
20		494.23	495	4.1 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 20	
21		417.25	418	4.63 MERC22	Intermediario X1 Compuesto final 21	117-120
22		509.24	510	3.19 MERC26	Intermediario X1 Compuesto final 21	106-108

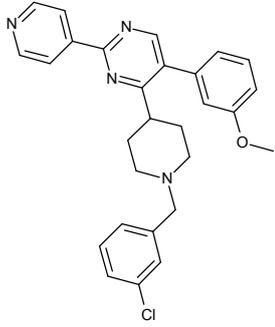
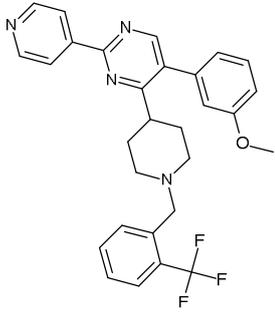
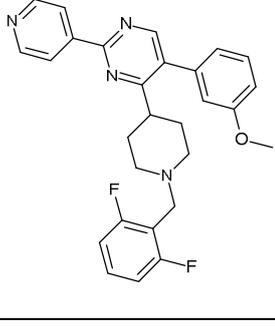
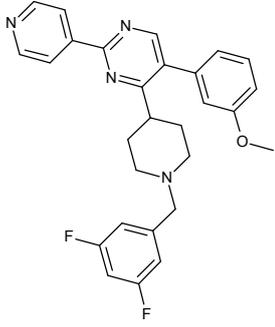
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
23		486.18	487	4.16 MERC27	Intermediario J1 Compuesto final 9	165-166
24		416.26	417	4.89 MERC27	Intermediario J1 Compuesto final 6	222-224
25		430.24	431	4.05 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 25	165 (K)
26		422.21	423	4.4 MERC28	Compuesto final 26	157-159
27		494.23	495	3.77 MERC28	Intermediario J1 Compuesto final 20	138-140

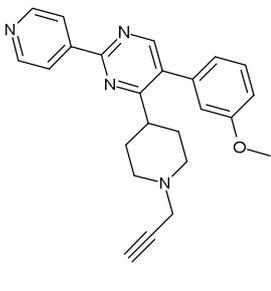
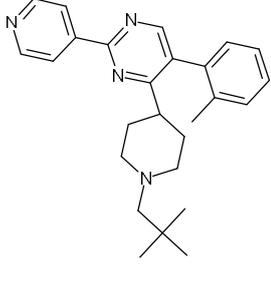
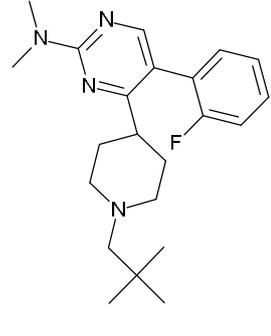
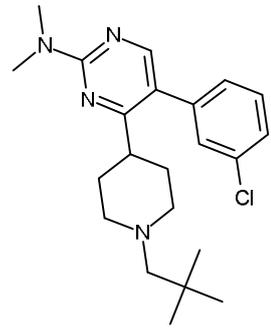
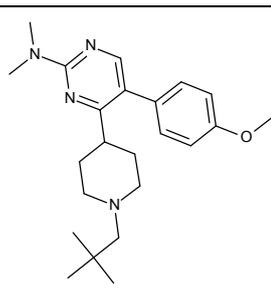
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
28		504.21	505	5.08 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	156 (K)
29		454.22	455	4.67 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	152 (K)
30		431.27	432	4.86 MERC27	Compuesto final 26	137-138
31		461.22	462	4.5 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	140 (K)

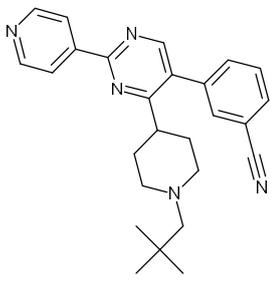
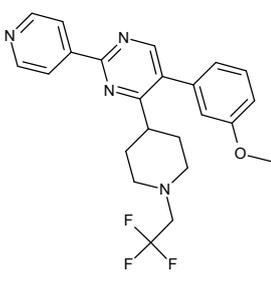
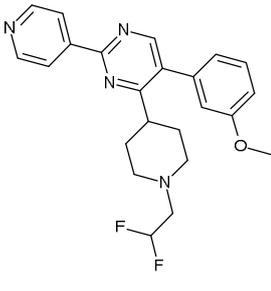
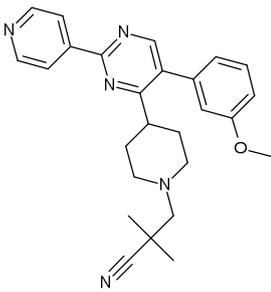
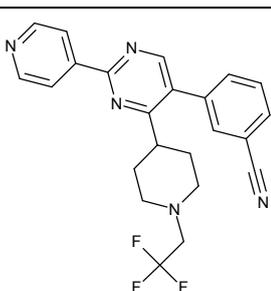
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
32		472.21	473	4.82 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	138 (K)
33		450.24	451	4.86 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	160 (K)
34		461.22	462	4.5 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	168 (K)
35		450.24	451	4.77 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	141 (K)

No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
36		416.26	417	4.95 MERC25	Intermediario J1 Compuesto final 6	154-156
37		429.29	430	5.22 MERC30	Intermediario J1 Compuesto final 6	140-142
38		400.26	401	5.6 MERC27	Intermediario J1 Compuesto final 6	170-171
39		420.21	421	5.48 MERC27	Intermediario J1 Compuesto final 6	119-121
40		454.23	455	5.32 MERC27	Intermediario J1 Compuesto final 6	112-114

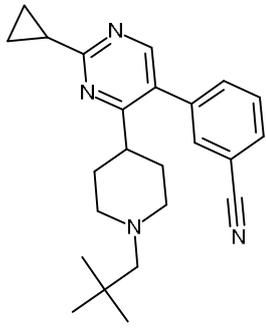
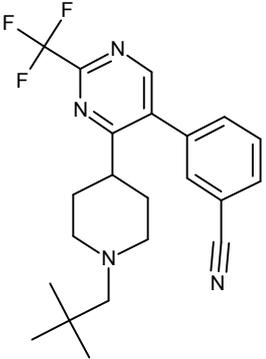
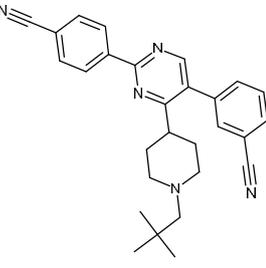
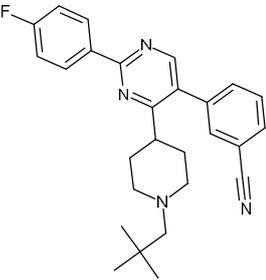
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
41		454.22	455	4.74 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	139 (K)
42		461.22	462	4.57 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	158 (K)
43		472.21	473	4.87 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	158 (K)
44		470.19	471	5.09 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	131 (K)

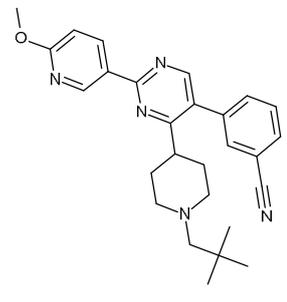
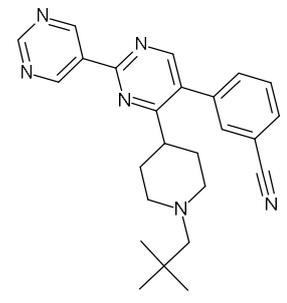
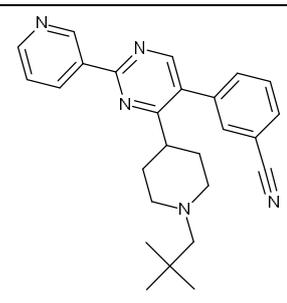
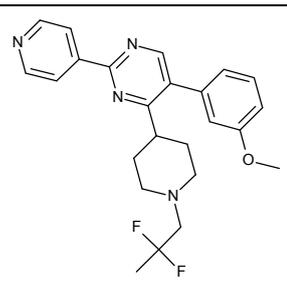
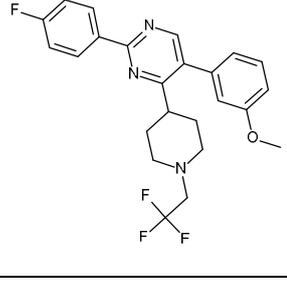
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
45		470.19	471	5.15 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	133 (K)
46		504.21	505	5.38 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	144 (K)
47		472.21	473	4.99 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	184 (K)
48		472.21	473	4.99 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	181 (K)

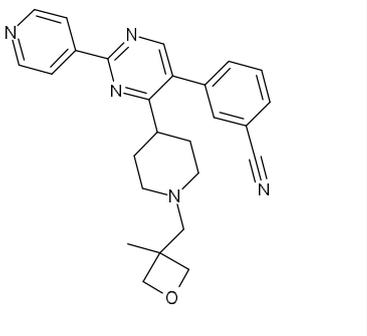
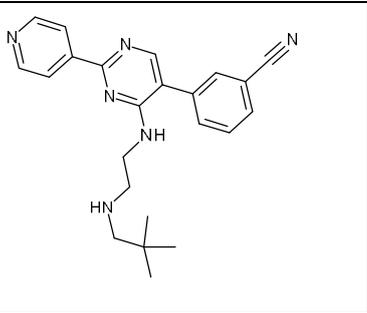
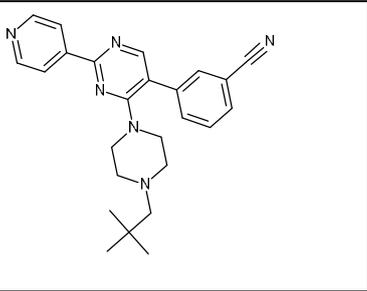
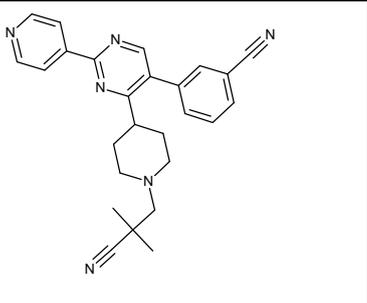
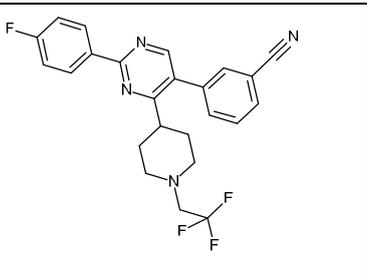
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
49		384.20	385	3.92 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 49	160 (K)
50		400.26	401	5.91 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 6	208 (K)
51		370.25	371	6.08 B5301	-	
52		386.22	387	6.65 B5301	-	
53		382.27	383	5.85 B5301	-	

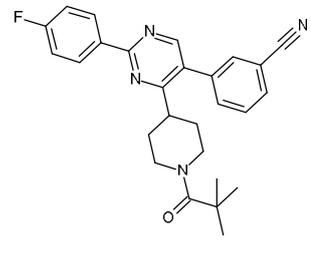
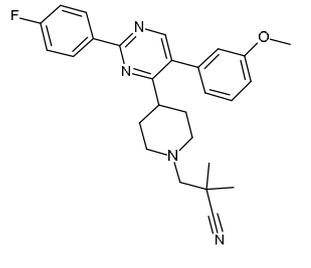
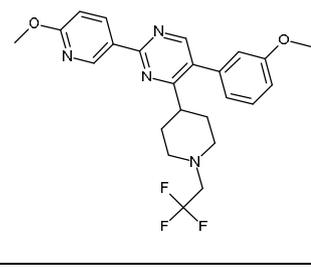
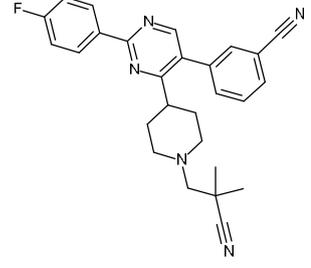
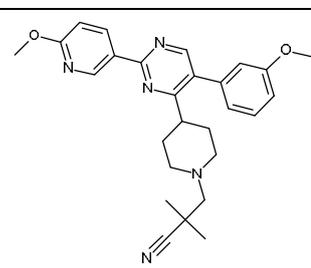
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
54		411.24	412	4.7 V3007V3001	Intermediario Q1 Compuesto final 6	155 (K)
55		428.18	429	4.49 V3007V3001	Intermediario J1 Compuesto final 55	
56		410.19	411	11.52 NOVA1	Intermediario J1 Compuesto final 56	123 (B)
57		427.24	428	11.77 NOVA1	Intermediario J1 Compuesto final 57	117 (B)
58		423.17	424	11.73 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 58	168-172 (B)

No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
59		423.17	424	12.3 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 58	163-164 (B)
60		423.17	424	12.46 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 58	52-92 (B)
61		411.24	412	11.74 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 6	65-153 (B)
62		411.24	412	11.98 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 6	57-113 (B)

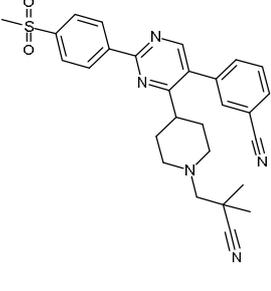
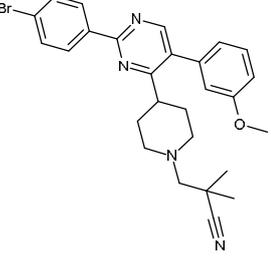
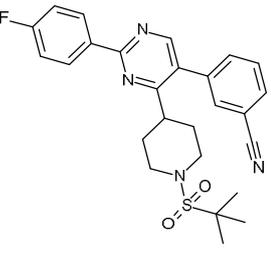
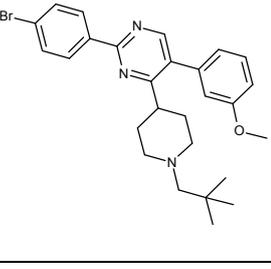
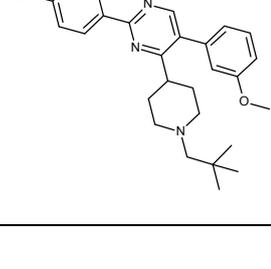
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
63		374.25	375	13.38 NOVA1	Compuesto final 64	125-126 (B)
64		402.20	403	13.63 NOVA1	Compuesto final 64	114-116 (B)
65		435.24	436	14.25 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 6	247-249 (B)
66		428.24	429	14.62 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 6	154-158 (B)

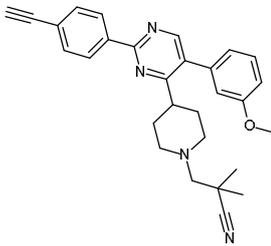
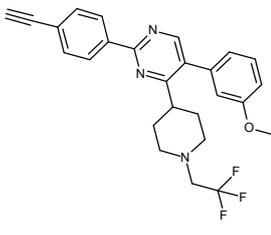
No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
67		441.25	442	14.14 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 6	144-145 (B)
68		412.24	413	13.13 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 6	163-170 (B)
69		411.24	412	11.88 NOVA1	Intermediario Q1 Compuesto final 6	148-150 (B)
70		424.21	425	11.7 NOVA1	Intermediario J1 Compuesto final 70	
71		445.18	446	4.95 WUXI2	Intermediario J1 Compuesto final 58	

No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
72		425.22	426	3.7 WUXI1	Intermediario Q1 Compuesto final 6	
73		386.22	387	2.85 WUXI2	Intermediario X1 Compuesto final 21	
74		412.24	413	2.7 WUXI2	Intermediario X1 Compuesto final 21	155-164 (WRS-2A)
75		422.22	423	3.82 WUXI1	Intermediario Q1 Compuesto final 57	79-87 (WRS-2A)
76		440.16	441	4.64 WUXI2	Intermediario Q1 Compuesto final 58	157-158 (WRS-2A)

No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
77		442.22	443	6.72 WUXI1	Intermediario Q1 Compuesto final 25	75-80 (WRS-2A)
78		444.23	445	4.04 WUXI2	Intermediario J1 Compuesto final 57	119 (WRS-2A)
79		458.19	459	4.5 WUXI2	Intermediario J1 Compuesto final 58	
80		439.22	440	3.91 WUXI2	Intermediario Q1 Compuesto final 57	171 (WRS-2A)
81		457.25	458	3.47 WUXI14	Intermediario J1 Compuesto final 57	

No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
82		423.22	424	4.23 WUXI1	Intermediario Q1 Compuesto final 57	182 (WRS-2A)
83		452.18	453	4.69 WUXI2	Intermediario J1 Compuesto final 58	180-182 (WRS-2A)
84		447.17	448	4.45 WUXI2	Intermediario Q1 Compuesto final 58	249-251 (WRS-2A)
85		452.23	453	4.85 WUXI1	Intermediario Q1 Compuesto final 57	165 (WRS-2A)
86		451.24	452	3.94 WUXI2	Intermediario J1 Compuesto final 57	207 (WRS-2A)

No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
87		499.20	500	4.62 WUXI1	Intermediario Q1 Compuesto final 57	101-122 (WRS-2A)
88		504.15	505	4.25 WUXI2	Intermediario J1 Compuesto final 57	
89		478.18	479	5.1 WUXI2	Intermediario Q1 Compuesto final 89	
90		493.17	494	3.27 WUXI3	Intermediario J1 Compuesto final 6	
91		439.26	440	4.41 WUXI2	Compuesto final 91	

No.	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo ret. LCMS, Método	Método de síntesis	PF (°C)
92		450.24	451	4.27 WUXI2	Compuesto final 91	
93		451.19	452	5.18 WUXI2	Compuesto final 91	

Métodos analíticos.

Todos los compuestos se caracterizaron mediante LC-MS. Se utilizaron los siguientes métodos de LC-MS:

Procedimiento general NOVA (para métodos NOVAx)

5 La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema de HPLC 1100/1200 (Agilent) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos que figuran a continuación, manteniéndose la columna a una temperatura ambiente. El detector MS (cuadrúpulo simple MS-Agilent) se configuró con una fuente de ionización por electropulverización-APCI. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Chemstation.

10 Método NOVA1 : además del procedimiento general NOVA: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Nucleosil (3 µm, 3 x 150 mm) con una tasa de flujo de 0.42 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Agua TFA 0.1%; fase móvil B: 100 % acetonitrilo) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente de 98 % A durante 3 minutos, a 100 % B en 12 minutos, 100 % B durante 5 minutos, luego nuevamente a 98 % A en 2 minutos y se re-equilibró con 98 % A durante 6 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje capilar fue 2 kV, la descarga de corona se mantuvo a 1µA y la temperatura de fuente se mantuvo a 250°C. Se utilizó un voltaje variable para el fragmentador. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización y APCI en modo positivo, escaneando de 100 a 1100 amu.

20 Método NOVA2 : además del procedimiento general NOVA: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Agilent Eclipse (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una tasa de flujo de 1 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Agua TFA 0.1%; fase móvil B: 100 % acetonitrilo) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente de 98 % A durante 3 minutos, a 100 % B en 12 minutos, 100 % B durante 5 minutos, luego nuevamente a 98 % A en 2 minutos y se re-equilibró con 98 % A durante 6 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje capilar fue 2 kV, la descarga de corona se mantuvo a 1µA y la temperatura de fuente se mantuvo a 250°C. Se utilizó un voltaje variable para el fragmentador. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización y APCI en modo positivo, escaneando de 80 a 1000 amu.

30 Método NOVA3 : además del procedimiento general NOVA: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Phenomenex Gemini (3 µm, 3 x 30 mm) con una tasa de flujo de 0.7 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Agua TFA 0.1%; fase móvil B: 100 % acetonitrilo) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente de 98 % A a 100 % B en 2 minutos, 100 % B durante 0.5 minutos, luego nuevamente a 98 % A en 0.1 minutos y se re-equilibró con 98 % A durante 2.4 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje capilar fue 2 kV, la descarga de corona se mantuvo a 1µA y la temperatura de fuente se mantuvo a 250°C. Se utilizó un voltaje variable para el fragmentador. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización y APCI en modo positivo, escaneando de 80 a 1000 amu.

Procedimiento general B (para métodos Bxxxx)

La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema de HPLC Alliance 2695 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un detector de arreglo de diodos (DAD), un detector CLND (Antek) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos que figuran a continuación, manteniéndose la columna a 40°C. El detector MS (cuadrúpulo simple ZQ-Waters) se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Masslynx-Openlynx.

Método B5301 : además del procedimiento general B: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 X-terra MS (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo de 1.5 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Agua con 0.1% ácido fórmico : 95 / Metanol : 5% ; fase móvil B: 100 % Metanol) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente de 100 % A a 5% A /95 % B en 12 minutos y nuevamente a 100 % A en 1 minuto. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue 30V tanto para ionización positiva como negativa. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización y APCI en modo positivo, escaneando de 100 a 1500 amu.

Método B5501: además del procedimiento general B: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) con una tasa de flujo de 0.7 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Metanol, B: Acetato de amonio 10 mM en agua : 90 % / Acetonitrilo : 10 %) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente de 5 % A / 95 % B a 95 % A / 5 % B en 1.3 minutos, mantenido durante 0.2 minutos y nuevamente a 5 % A/95 % B en 0.2 minutos, mantenido durante 0.3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0.75 ml. El voltaje de cono fue 30 V tanto para ionización positiva como negativa. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización, escaneando de 160 a 1000 amu.

Procedimiento general VDR2 (para métodos V300xV30xx)

La medición por LC se llevó a cabo utilizando un sistema de UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Resolución) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos que figuran a continuación, manteniéndose la columna a una temperatura de 40 °C. El flujo de la columna se llevó a un detector MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el Quattro (espectrómetro de masas con cuadrúpulo triple de Waters). Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método V3007V3001 además del procedimiento general VDR2: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters Acquity BEH (híbrido de sílice/etilsiloxano con puente) (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.35 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95 % acetato de amonio 7 mM / 5 % acetonitrilo; fase móvil B: 100 % acetonitrilo) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente de 90 % A y 10 % B (mantenido durante 0.5 minutos) a 8 % A y 92 % B en 3.5 minutos, matenido durante 2 min y nuevamente a las condiciones iniciales en 0.5 min, mantenido durante 1.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 ml. El voltaje de cono fue 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.2 segundos utilizando un retraso entre escaneados de 0.1 segundos.

Procedimiento general Wuxi (para métodos WUXIx)

La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema de HPLC 1100/1200 (Agilent) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos que figuran a continuación, manteniéndose la columna a 50°C. El detector MS (Agilent G1946C o 6110) se configuró con una fuente de ionización por electropulverización o APCI. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Agilent Chemstation.

Método WUXI1 : además del procedimiento general WUXI: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 YMC-PACK ODS-AQ (5 µm, 2 x 50 mm) con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Agua con 0.1% ácido trifluoroacético; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% ácido trifluoroacético) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 100 % A mantenido durante 1 minuto; hasta 40% A / 60 % B en 4 minutos, mantenido durante 2.5 min, luego nuevamente a 100 % A en 0.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje capilar fue 2.5 kV para modo de ionización positivo y 3kV para modo de ionización negativo, la descarga de corona se mantuvo a 4µA si la APCI y la temperatura de fuente se mantuvieron a 200°C. El voltaje de fragmentación fue 70V. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización o APCI en modo positivo, escaneando de 100 a 1000 amu.

Método WUXI2 : además del procedimiento general WUXI: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 YMC-PACK ODS-AQ (5 µm, 2 x 50 mm) con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Agua con 0.1% ácido trifluoroacético; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% ácido trifluoroacético) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 90 % A /10% B mantenido durante 0.8 minutos, hasta 20% A / 80 % B en 3.7 minutos, mantenido durante 3 min, luego nuevamente en las condiciones iniciales en 0.5 minutos. El voltaje capilar fue 2.5 kV para modo de ionización positivo y 3kV para modo de ionización negativo,

la descarga de corona se mantuvo a 4µA si la APCI y la temperatura de fuente se mantuvieron a 200°C. El voltaje de fragmentación fue 70V. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización o APCI en modo positivo, escaneando de 100 a 1000 amu.

5 Método WUXI3 : además del procedimiento general WUXI: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 YMC-PACK ODS-AQ (5 µm, 2 x 50 mm) con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Agua con 0.1% ácido trifluoroacético; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% ácido trifluoroacético) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 70 % A / 30% B mantenido durante 0.8 minutos, a 10% A / 90 % B en 3.2 minutos, mantenido durante 3.5 min, luego nuevamente en las condiciones iniciales en 0.5 minutos. El voltaje capilar fue 2.5 kV para modo de ionización positivo y 3kV para modo de ionización negativo, la descarga de corona se mantuvo a 4µA si la APCI y la temperatura de fuente se mantuvieron a 200°C. El voltaje de fragmentación fue 70V. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización o APCI en modo positivo, escaneando de 100 a 1000 amu.

15 Método WUXI4 : además del procedimiento general WUXI: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Agilent TC-C18 (5 µm, 2.1 x 50 mm) con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Agua con 0.1% ácido trifluoroacético; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% ácido trifluoroacético) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 90 % A / 10% B mantenido durante 0.8 minutos, hasta 20% A / 80 % B en 3.7 minutos, mantenido durante 3 min, luego nuevamente en las condiciones iniciales en 2 minutos. El voltaje capilar fue 2.5 kV para modo de ionización positivo y 3kV para modo de ionización negativo, la descarga de corona se mantuvo a 4µA si la APCI y la temperatura de fuente se mantuvieron a 200°C. El voltaje de fragmentación fue 70V. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización o APCI en modo positivo, escaneando de 100 a 1000 amu.

Procedimiento general Mercachem (para métodos MERCx)

25 La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema de HPLC 1100-SL o 1200-SL (Agilent) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos que figuran a continuación. El detector MS (Agilent MSD-SL) se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Agilent Chemstation.

30 Método MERC20 : además del procedimiento general MERC: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters X-Bridge (3.5 µm, 2.1 x 50 mm) a 25°C con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: Acetonitrilo con 10mM amoníaco; fase móvil B: Agua con 10mM amoníaco) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 2 % A a 98% A / 2 % B en 3.5 minutos, mantenido durante 2.5 min. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización en modos positivo y negativo, escaneando de 220 a 800 amu.

35 Método MERC22 : además del procedimiento general MERC: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters X-Bridge (3.5 µm, 2.1 x 50 mm) a 25°C con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95% Metanol / 5% bicarbonato de amonio 10mM en Agua; fase móvil B: bicarbonato de amonio 10mM en Agua) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 10 % A a 98% A / 2 % B en 2.5 minutos, mantenido durante 3.5 min. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización en modos positivo y negativo, escaneando de 220 a 800 amu.

40 Método MERC25 : además del procedimiento general MERC: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Gemini (3 µm, 2.1 x 50 mm) a 25°C con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95% Acetonitrilo / 5% bicarbonato de amonio 10mM en Agua; fase móvil B: bicarbonato de amonio 10mM en Agua) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 2 % A a 98% A / 2 % B en 3.5 minutos, mantenido durante 2.5 min. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización en modos positivo y negativo, escaneando de 100 a 800 amu.

45 Método MERC26 : además del procedimiento general MERC: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters X-Bridge (3.5 µm, 2.1 x 50 mm) a 25°C con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 0.1% ácido fórmico en Acetonitrilo; fase móvil B: 0.1% ácido fórmico en Agua) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 2 % A a 98% A / 2 % B en 3.5 minutos, mantenido durante 2.5 min. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización en modos positivo y negativo, escaneando de 100 a 800 amu.

50 Método MERC27 : además del procedimiento general MERC: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters X-Bridge (3.5 µm, 2.1 x 50 mm) a 25°C con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95% Acetonitrilo / 5% bicarbonato de amonio 10mM en Agua; fase móvil B: bicarbonato de amonio 10mM en Agua) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 2 % A a 98% A / 2 % B en 3.5 minutos, mantenido durante 4.5 min. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización en modos positivo y negativo, escaneando de 100 a 800 amu.

55 Método MERC28 : además del procedimiento general MERC: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una

columna C18 Waters X-Bridge (3.5 μ m, 2.1 x 50 mm) a 25°C con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95% Acetonitrilo / 5% bicarbonato de amonio 10mM en Agua; fase móvil B: bicarbonato de amonio 10mM en Agua) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 2 % A a 98% A / 2 % B en 3.5 minutos, mantenido durante 2.5 min. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización en modos positivo y negativo, escaneando de 100 a 800 amu.

Método MERC30 : además del procedimiento general MERC: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Gemini (3 μ m, 2.1 x 50 mm) a 25°C con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 95% Acetonitrilo / 5% bicarbonato de amonio 10mM en Agua; fase móvil B: bicarbonato de amonio 10mM en Agua) se emplearon para llevar a cabo una condición de gradiente comenzando a partir de 2 % A a 98% A / 2 % B en 3.5 minutos, mantenido durante 4.5 min. Los espectros de masa se adquirieron en ionización por electropulverización en modos positivo y negativo, escaneando de 100 a 800 amu.

Análisis por H¹ NMR de los compuestos finales:

Compuesto 6

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d, J = 5.67 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.67 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.79 - 2.89 (m, 3H), 1.96 - 2.15 (m, 6H), 1.66 (d, J = 11.98 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H)

Compuesto 55

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 - 8.85 (m, 3H), 8.33 (d, J = 4.73 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 6.97 - 7.11 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.16 (q, J = 9.98 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 11.03 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 11.03 Hz, 1H), 2.27 (t, J = 11.66 Hz, 2H), 2.02 (q, J = 11.66 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 11.66 Hz, 2H)

Compuesto 58

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.86 (d, J = 5.31 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.31 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 3.02 - 3.17 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.37 - 2.47 (m, 2H), 2.22 - 2.37 (m, 2H), 1.75 (d, J = 13.39 Hz, 2H)

Compuesto 70

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.85 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.41 - 8.46 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 - 3.14 (m, 2H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 2.73 (t, J = 13.64 Hz, 2H), 2.18 - 2.32 (m, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.62 (br. s., 3H)

Compuesto 67

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.31 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 2.27, 8.59 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.80 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 2.57 (br. s., 1H), 2.01 - 2.16 (m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.49 - 1.58 (m, 2H), 0.81 (s, 9H)

Compuesto 57

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 - 8.85 (m, 3H), 8.29 - 8.37 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 6.97 - 7.12 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (d, J = 11.12 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 11.10 Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.14 - 2.27 (m, 2H), 1.94 - 2.12 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.63 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H)

Compuesto 66

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.62 (dd, J = 5.81, 8.84 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.84 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 2.60 - 2.78 (m, 1H), 2.13 - 2.31 (m, 4H), 2.09 (s, 2H), 1.64 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)

Compuesto 65

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.73 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 7.80 - 7.90 (m, 3H), 7.66 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 2.94 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 2.65 - 2.79 (m, 1H), 2.14 - 2.30 (m, 4H), 2.09 (s, 2H), 1.65 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)

Compuesto 71

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.49 - 8.61 (m, 3H), 7.41 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.03 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 2.01, 8.03 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.81 - 6.86 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.84 - 3.11 (m, 5H), 2.16 - 2.42 (m, 4H), 1.70 (d, J = 13.05 Hz, 2H)

Compuesto 39

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 - 8.90 (m, 3H), 8.32 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 7.53 - 7.68 (m, 3H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 2.84 (d, J = 11.12 Hz, 2H), 2.68 - 2.79 (m, 1H), 1.92 - 2.17 (m, 6H), 1.66 (d, J = 12.13 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H)

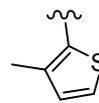
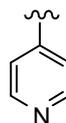
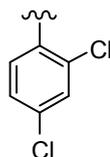
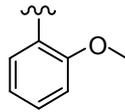
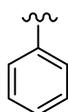
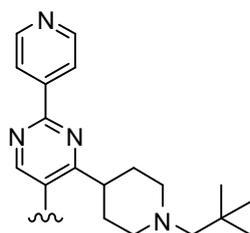
Compuesto 21

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 - 8.79 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.19 - 8.28 (m, 2H), 7.34 - 7.48 (m, 1H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 1.77, 8.34 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.36 - 3.40 (m, 3H), 2.46 (t, J = 4.55 Hz, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.23 (br. s., 2H), 0.83 (s, 9H)

Compuesto 40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 - 8.96 (m, 3H), 8.33 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 7.89 (br. s., 2H), 7.72 - 7.85 (m, 2H), 2.84 (d, J = 9.35 Hz, 2H), 2.63 - 2.77 (m, 1H), 1.93 - 2.17 (m, 6H), 1.56 - 1.78 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)

10 Los siguientes seis compuestos/ejemplos también se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente:



Ejemplos biológicos

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

Preparación de suspensiones bacterianas para pruebas de susceptibilidad

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

25 Las bacterias se incubaron en una placa de agar de soja triptica que contenía 5% de sangre de oveja (Becton Dickinson cat. nr. 254053) durante 18-24 horas a 35°C en condiciones aeróbicas (primer pasaje). Para un segundo pasaje, el caldo Mueller-Hinton nuevo es inoculado con 5-10 colonias y cultivado toda la noche a 35°C hasta que se alcanza la turbidez (alcanzando la fase logarítmica) en condiciones aeróbicas. La suspensión bacteriana se ajusta entonces a 0.5 de densidad McFarland y se diluye adicionalmente 1:100 en medio de caldo Mueller Hinton. Esto se utiliza como inóculo.

Pruebas de susceptibilidad antibacteriana: Determinación de CI90

30 Los ensayos de MCI se realizaron mediante un método de microdilución de caldo en un formato de 96 pocillos (placas de microtitulación de fondo plano) con un volumen final de 0.1 ml de caldo Mueller Hinton que contenía diluciones en serie en dos veces de compuestos e inoculadas con 5×10^5 CFU/ml de bacterias (tamaño de inóculo estándar de acuerdo con los lineamientos de CLSI). Los inhibidores normalmente varían en el rango de 63 a 0.49 μM . La concentración de DMSO final en el ensayo fue 1.25% (concentración de DMSO tolerable máxima = 6%). En los ensayos en donde se evaluó el efecto del suero humano en la actividad de los compuestos contra S. aureus, se agregó suero humano a una concentración final de 10 %. La mezcla se incubó a 35°C durante 16-20 horas. Al final de la incubación, se cuantificó el crecimiento bacteriano fluorométricamente. Para esto, se agregó resazurina a todos los pocillos y las placas se volvieron a incubar. El tiempo de incubación depende del tipo de bacterias. Un cambio de color de azul a rosado indicó el crecimiento de bacterias. La fluorescencia se leyó en un fluorómetro controlado por computadora (Fluoroskan Ascent FL, Labsystems) a una longitud de onda de excitación de 540 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición de crecimiento logrado por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar. La CI90 (expresada en $\mu\text{g/ml}$) se definió como la concentración 90% inhibitoria para

crecimiento bacteriano. Un panel de compuestos de referencia se evaluó simultáneamente para la aprobación de control de calidad.

Ensayos de citotoxicidad

5 La citotoxicidad de los compuestos se evaluó usando el ensayo MTT. Se expusieron células HeLaM humanas cultivadas en placas de 96 pocillos a diluciones en serie de los compuestos evaluados (volumen final de 0.2 ml) y se incubaron durante 72 horas a 37°C y 5% de CO₂. Los inhibidores normalmente varían en el rango de 25 a 0.8 µM. La concentración final de DMSO en el ensayo fue 0.5 %. Se agregó MTT (Bromuro de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, un tetrazol) y se redujo a formazán púrpura solo en las células vivas. La solubilización de los cristales de formazán se logró agregando 100 µl de 2-propanol. La viabilidad celular se determinó midiendo la absorbancia del formazán reducido, dando un color púrpura, a 540 nm y 690 nm. La absorbancia medida a 690 nm se restó automáticamente de la absorbancia a 540 nm, para eliminar los efectos de la absorción no específica. El % de citotoxicidad logrado por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar. La citotoxicidad se reporta como CC50, la concentración que provoca un 50% de reducción de la viabilidad celular.

Protocolo para determinación de la CIM de los compuestos en ECO / PAE /STA en microplacas

- 15
- Agregar 4-5 colonias de una placa cultivada toda la noche hasta 5 ml de medio Mueller Hinton
 - Incubar durante 3-6 horas a 37°C en una incubadora con agitador (300 rpm)
 - Medir la OD a 600 nm (OD₆₀₀ = 1 -->109 CFU/ml)
 - Diluir las bacterias hasta 105 CFU/ml en el medio
- 20
- Preparar diluciones en 2 veces en microplacas en 100 µl de medio Mueller Hinton (conc. final de 64 a 0.125 µg/ml)
 - Agregar 100 µl de dilución de bacterias a cada pocillo
 - Incubar durante 18 - 20 horas a 37°C
 - Revisar el crecimiento con respecto al control de forma visual

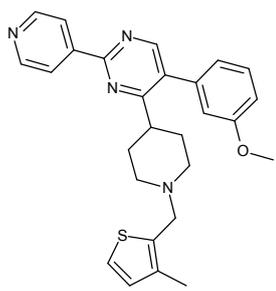
CIM es la concentración más baja sin crecimiento (90 % de inhibición de crecimiento)

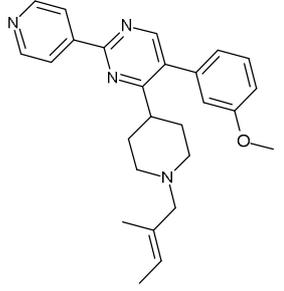
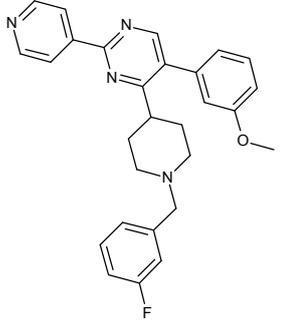
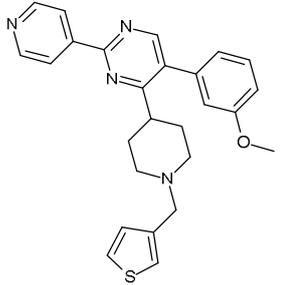
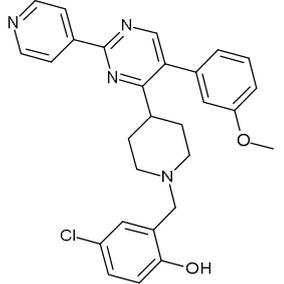
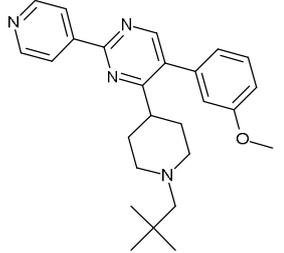
25 **Resultados biológicos**

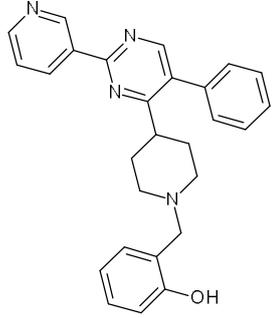
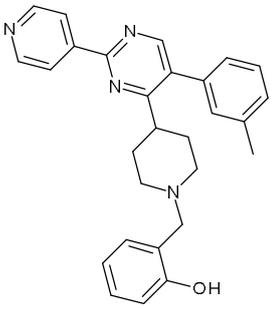
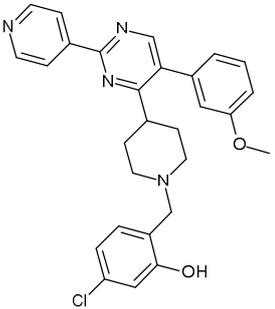
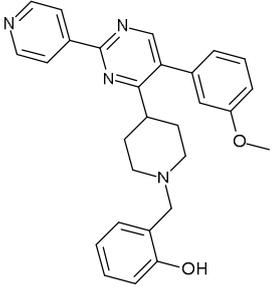
El compuesto de los ejemplos/la invención es/fue evaluado en los ensayos de susceptibilidad antibacteriana y/o citotoxicidad descritos anteriormente. Los compuestos de los ejemplos/la invención se encuentra/encontró que exhiben un valor de CI₉₀ de menos de 50 µg/mL (por ejemplo, menos de 15 µg/mL), un valor de CC₅₀ de menos de 50 µg/mL (por ejemplo, menos de 15 µg/mL) y/o un CIM₉₀ de menos de 10 µg/mL (por ejemplo, menos de 1 µg/mL), en los ensayos respectivos. Ciertos compuestos exhibieron un valor de CI₉₀ de menos de 10 µg/mL (por ejemplo, menos de 1 µg/mL), o un valor de CC₅₀ de menos de 10 µg/mL (por ejemplo, menos de 5 µg/mL) y/o un valor de CIM₉₀ de menos de 0.5 µg/mL, en los ensayos respectivos.

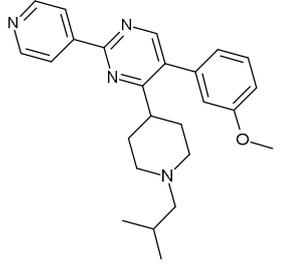
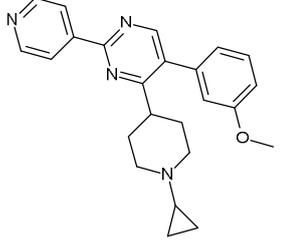
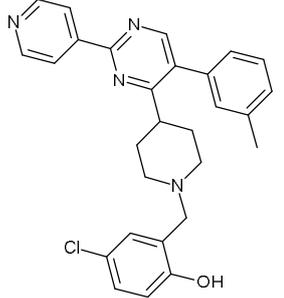
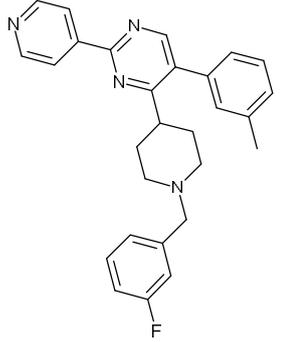
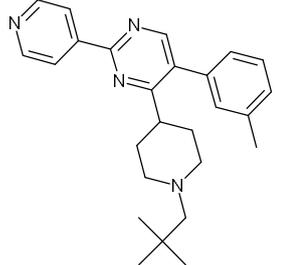
Ciertos compuestos pueden estar disponibles de fuentes comercialmente accesibles, por ejemplo, CHEMBRIDGE.

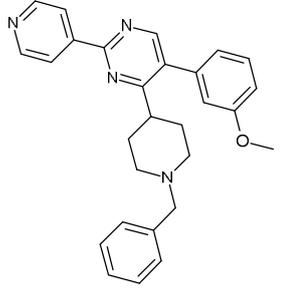
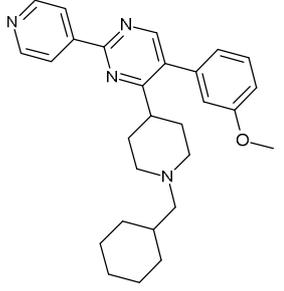
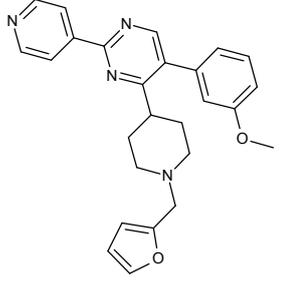
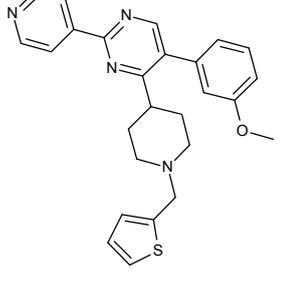
Tabla 1. Compuestos de fórmula (I).

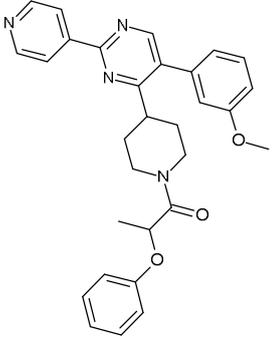
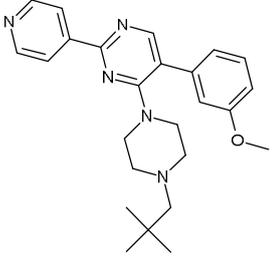
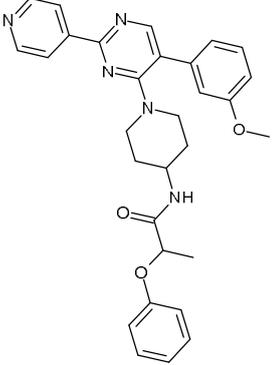
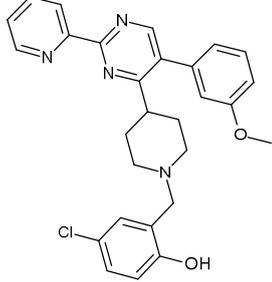
No.	ESTRUCTURA	CI ₉₀ (µg/ml)	CC ₅₀ (µg/ml)
1		8.5	

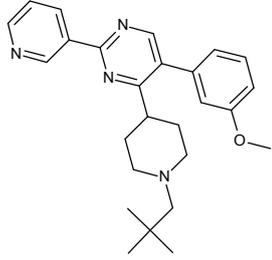
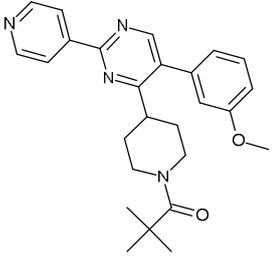
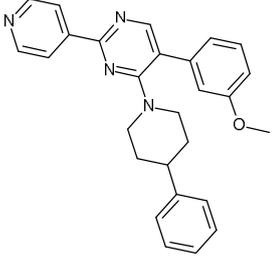
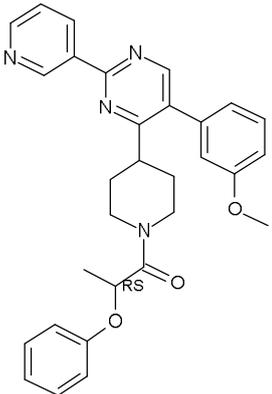
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
2		13.73	
3		5.59	> 4.5
4		12.91	> 11.1
5		2.10	6.3
6		1.05	> 10.5

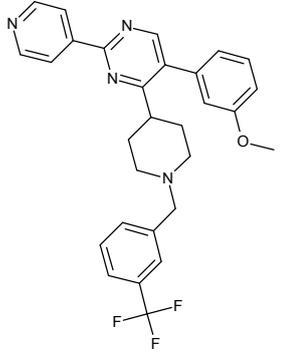
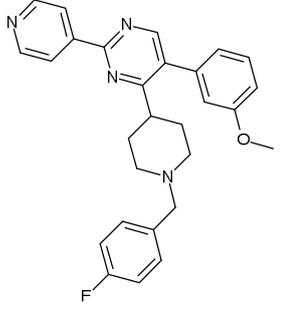
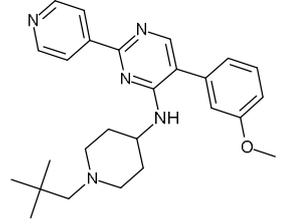
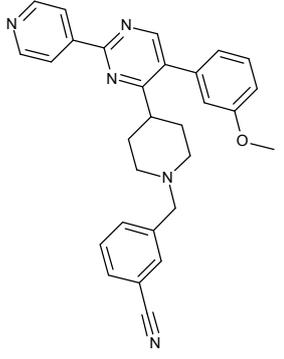
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
7		14.32	
8		5.50	> 4.4
9		0.97	5.9
10		1.68	9.9

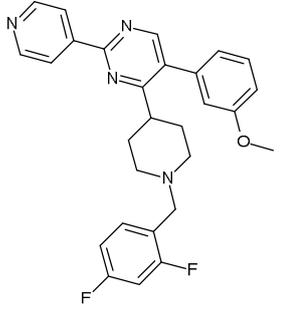
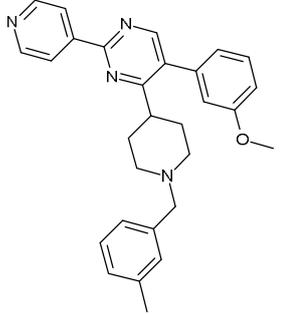
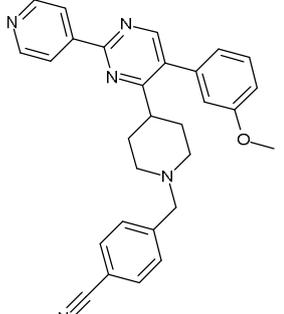
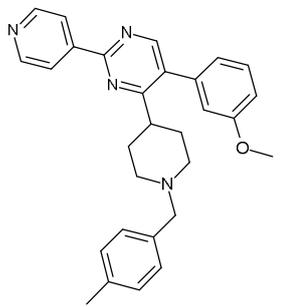
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
11		5.49	> 10.1
12		5.78	> 9.7
13		1.71	5.2
14		9.16	> 11.0
15		1.49	> 10.1

No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
16		6.92	> 11.0
17		13.37	> 11.1
18		13.03	> 10.7
19		5.57	> 11.1

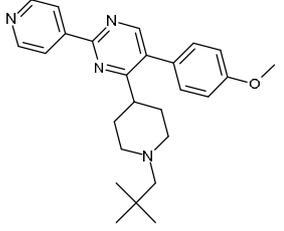
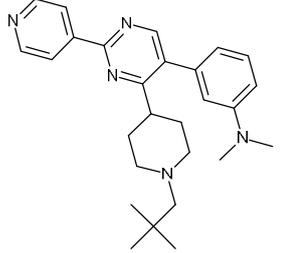
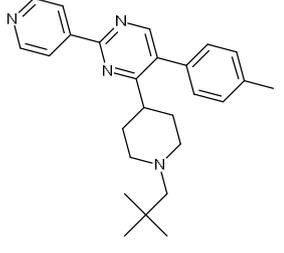
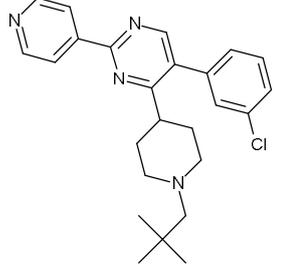
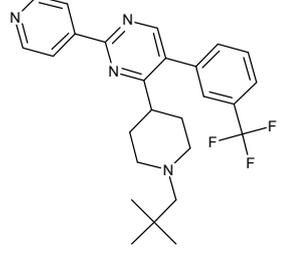
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
20		7.15	8.1
21		0.39	5.9
22		5.16	8.5
23		7.37	4.4

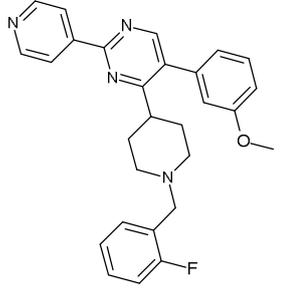
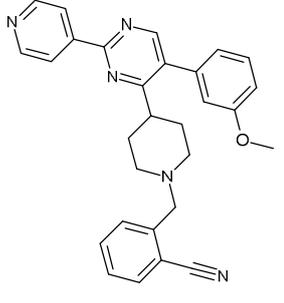
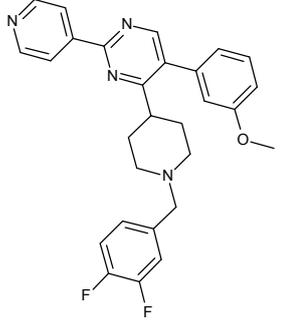
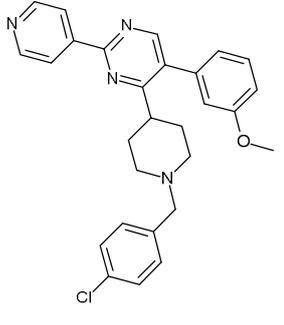
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
24		1.68	> 11.4
25		3.27	> 10.8
26		7.51	5.7
27		9.10	7.1

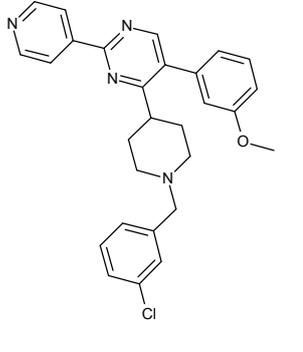
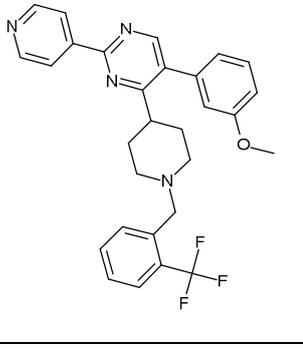
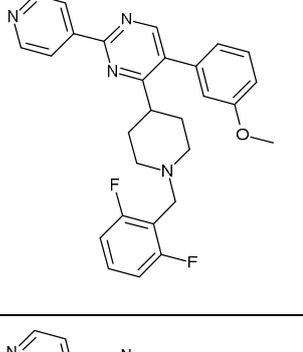
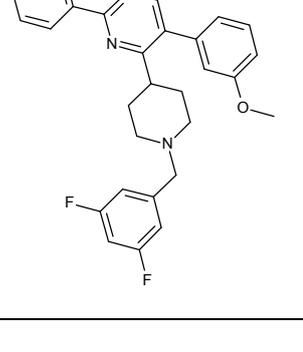
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
28		5.28	4.7
29		3.45	8.5
30		5.19	8.8
31		7.32	4.2

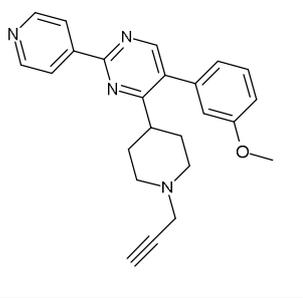
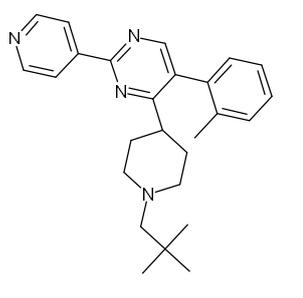
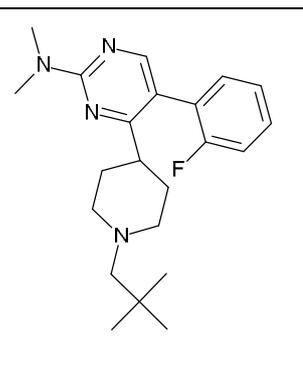
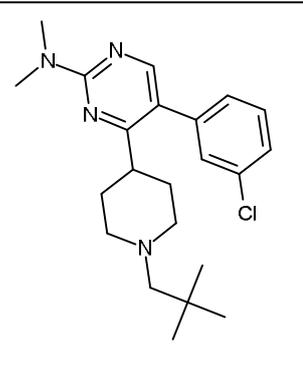
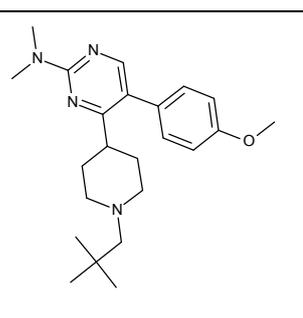
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
32		3.27	5.5
33		13.15	7.6
34		6.99	8.7
35		13.3	7.7

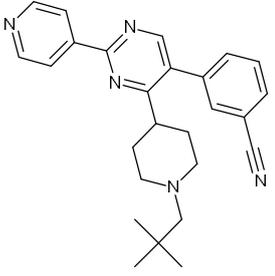
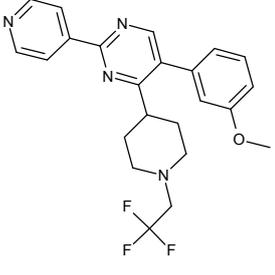
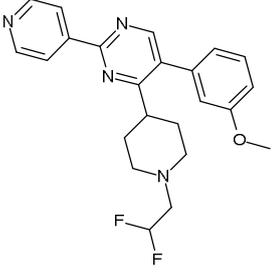
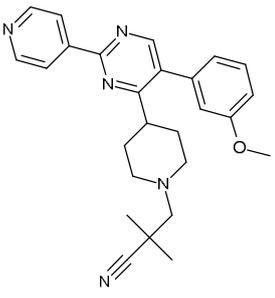
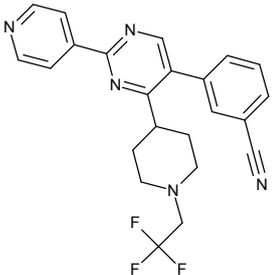
ES 2 676 189 T3

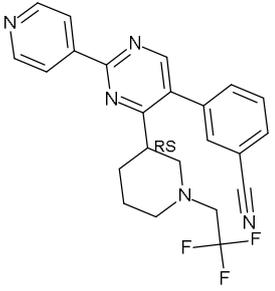
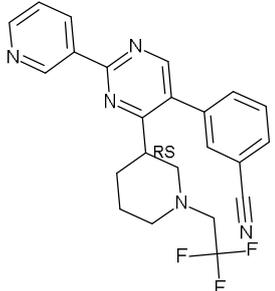
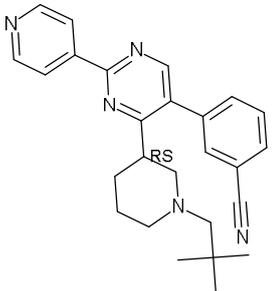
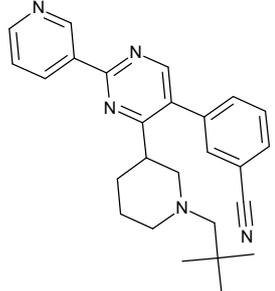
No.	ESTRUCTURA	CI90 (µg/ml)	CC50 (µg/ml)
36		2.98	> 10.5
37		3.04	9.2
38		5.04	> 4.0
39		0.76	7.3
40		0.52	7.0

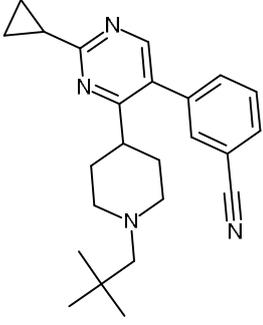
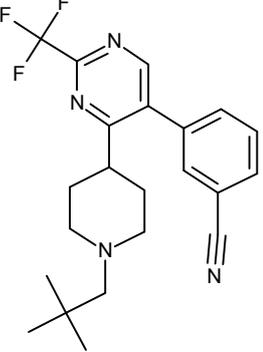
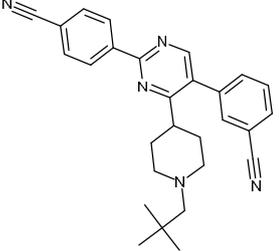
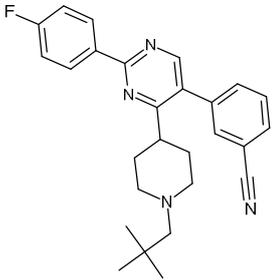
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
41		8.66	7.7
42		6.75	5.1
43		2.24	6.2
44		2.23	7.0

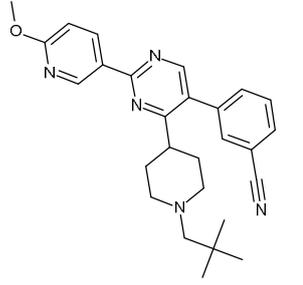
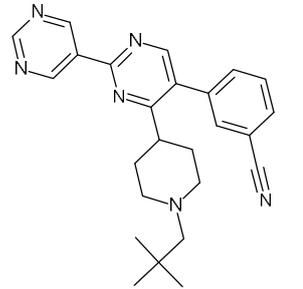
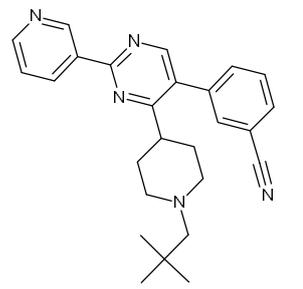
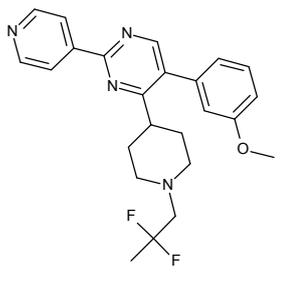
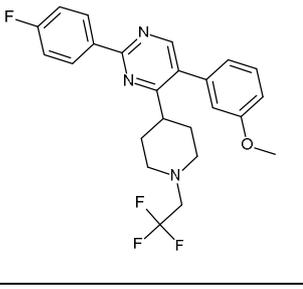
No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
45	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C4CCN(C4)Cc5ccc(Cl)cc5)c5ccncc5</chem>	3.49	4.9
46	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C4CCN(C4)Cc5cc(F)(F)Fcc5)c5ccncc5</chem>	4.10	4.2
47	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C4CCN(C4)Cc5cc(F)c(F)cc5)c5ccncc5</chem>	1.74	2.1
48	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C4CCN(C4)Cc5cc(F)c(F)cc5)c5ccncc5</chem>	3.16	2.2

No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
49		12.16	> 9.7
50		9.61	> 4.0
51		13.45	7.8
52		1.28	6.7
53		5.47	7.5

No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
54		1.29	> 10.3
55		0.39	6.3
56		1.49	> 10.3
57		0.39	7.3
58		0.69	> 10.6

No.	ESTRUCTURA	CI90 (µg/ml)	CC50 (µg/ml)
59		> 26.7	> 10.6
60		> 26.7	> 10.6
61		> 25.9	> 10.3
62		> 25.9	> 10.3

No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
63		2.74	> 9.4
64		1.46	> 10.1
65		0.13	> 4.4
66		< 0.21	8.8

No.	ESTRUCTURA	CI90 ($\mu\text{g/ml}$)	CC50 ($\mu\text{g/ml}$)
67		0.81	> 11.1
68		6.10	> 10.4
69		3.02	> 10.3
70		0.64	6.7
71		< 0.22	

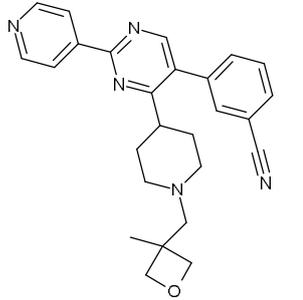
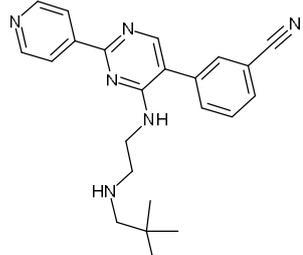
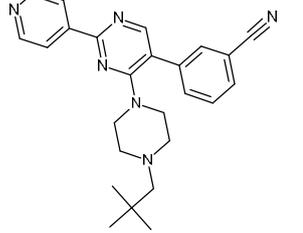
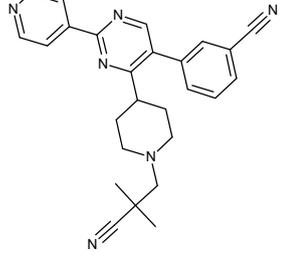
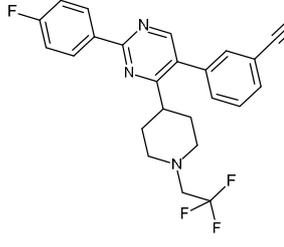
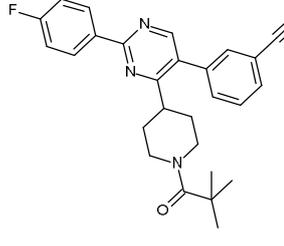
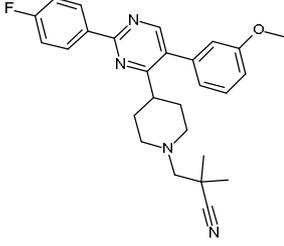
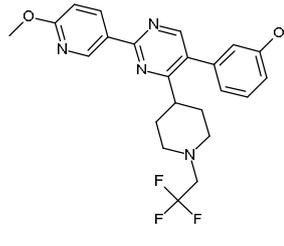
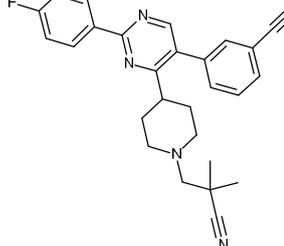
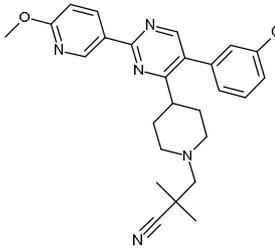
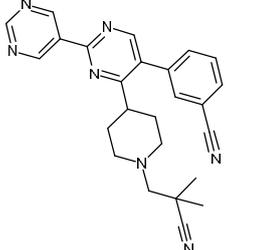
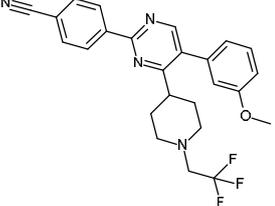
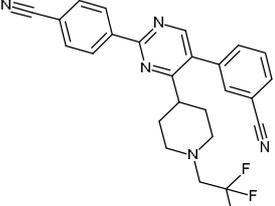
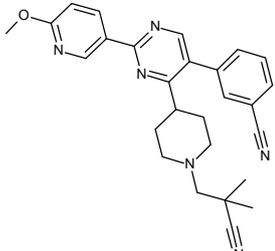
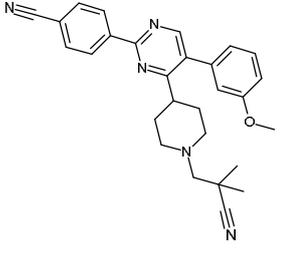
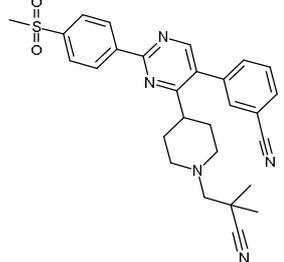
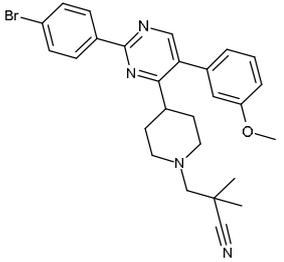
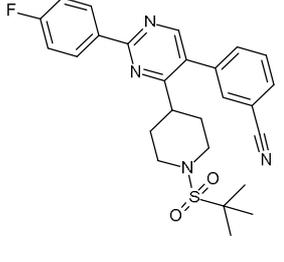
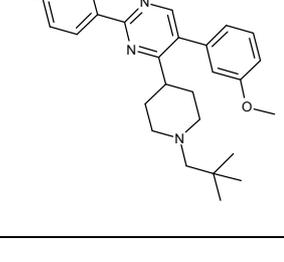
No.	ESTRUCTURA	CI90 (µg/ml)	CC50 (µg/ml)
72		25.94	

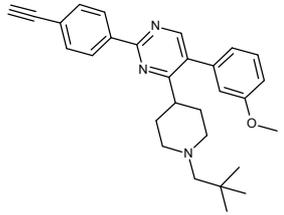
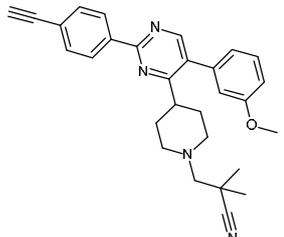
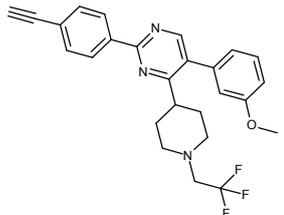
Tabla 2. Compuestos de fórmula (I).

No.	ESTRUCTURA	CIM90 (µg/ml)
73		> 64
74		0.125
75		0.5

No.	ESTRUCTURA	CIM90 ($\mu\text{g/ml}$)
76	 <chem>CC(F)(F)FN1CCN(C1C2=CN=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N=C4C=CC=C4C#N)C5=CC=C(C=C5)F</chem>	0.125
77	 <chem>CC(C)(C)C(=O)N1CCN(C1C2=CN=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N=C4C=CC=C4C#N)C5=CC=C(C=C5)F</chem>	0.25
78	 <chem>CC(C)(C)C#NCCN1CCN(C1C2=CN=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC)C4=CC=C(C=C4)F</chem>	0.125
79	 <chem>CC(F)(F)FN1CCN(C1C2=CN=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC)C4=CC=C(C=C4)OC</chem>	0.125
80	 <chem>CC(C)(C)C#NCCN1CCN(C1C2=CN=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)N=C4C=CC=C4C#N)C5=CC=C(C=C5)F</chem>	0.125

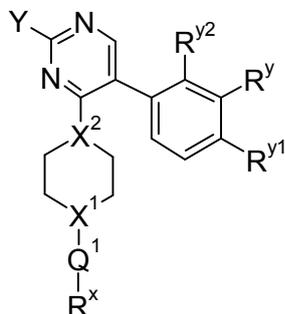
No.	ESTRUCTURA	CIM90 ($\mu\text{g/ml}$)
81		0.125
82		1
83		0.125
84		0.125
85		0.125

No.	ESTRUCTURA	CIM90 ($\mu\text{g/ml}$)
86	 <chem>CC(C)(C)CN(C1CCN(C1)c2ccc(C#N)cc2)c3ccc(OC)cc3</chem>	0.125
87	 <chem>CC(C)(C)CN(C1CCN(C1)c2ccc(C#N)cc2)c3ccc(OC)cc3</chem>	2
88	 <chem>CC(C)(C)CN(C1CCN(C1)c2ccc(Br)cc2)c3ccc(OC)cc3</chem>	0.125
89	 <chem>CC(C)(C)CN(C1CCN(C1)c2ccc(C#N)cc2)c3ccc(F)cc3</chem>	0.125
90	 <chem>CC(C)(C)CN(C1CCN(C1)c2ccc(Br)cc2)c3ccc(OC)cc3</chem>	0.25

No.	ESTRUCTURA	CIM90 ($\mu\text{g/ml}$)
91		0.5
92		0.125
93		0.125

REIVINDICACIONES

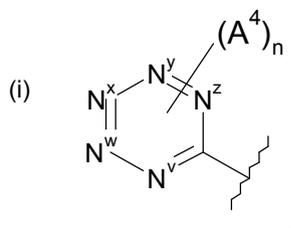
1. Un compuesto de fórmula I para su uso como un medicamento, en donde el uso es en el tratamiento de una infección bacteriana, en donde la fórmula I representa:



I

5 en donde:

Y representa:



(ii) $-\text{CF}_3$;

(iii) $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; o

(iv) cicloalquilo C_{3-6} ;

10 N^v , N^w , N^x , N^y y N^z independientemente representan $-\text{N}=\text{O}$ o $-\text{C}(\text{H})=\text{O}$ pero en donde solamente un máximo de tres de N^v , N^w , N^x , N^y y N^z pueden representar $-\text{N}=\text{O}$;

n representa 0, 1 o 2;

X^1 y X^2 independientemente representan $-\text{N}-$ o $-\text{C}(\text{H})-$;

cuando X^1 representa $-\text{N}-$, Q^1 representa un enlace directo, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$;

15 cuando X^1 representa $-\text{C}(\text{H})-$, Q^1 representa un enlace directo o $-\text{N}(\text{R}^z)-$;

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

R^x representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de $=\text{O}$ y A^1), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de A^2 y A^3 , respectivamente);

20 R^y , R^{y1} y R^{y2} independientemente representan hidrógeno, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo);

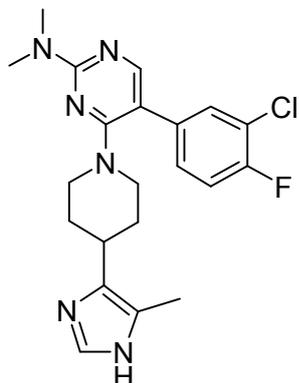
25 A^1 , A^2 , A^3 y A^4 independientemente representan halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^1$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-3} y halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de B^1 y B^2 , respectivamente);

cada R^1 y R^{10} independientemente representan hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C_{1-3} y $-\text{O}$ -alquilo C_{1-3});

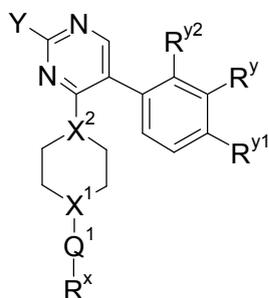
R^{11} y R^{12} independientemente representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

30 B^1 y B^2 independientemente representan halo, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo), $-\text{OH}$ u $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto no sea:



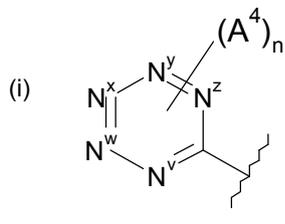
2. Un compuesto de fórmula I para su uso como un medicamento, en donde el uso es en el tratamiento de una infección bacteriana, en donde la fórmula I representa:



5

en donde:

Y representa:



(ii) $-\text{CF}_3$; o

(iii) cicloalquilo C_{3-6} ;

10 N^y , N^w , N^x , N^y y N^z independientemente representan $-\text{N}=\text{O}$ o $-\text{C}(\text{H})=\text{O}$ pero en donde solamente un máximo de tres de N^y , N^w , N^x , N^y y N^z pueden representar $-\text{N}=\text{O}$;

n representa 0, 1 o 2;

X^1 y X^2 independientemente representan $-\text{N}-$ o $-\text{C}(\text{H})-$;

cuando X^1 representa $-\text{N}-$, Q^1 representa un enlace directo, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$;

15 cuando X^1 representa $-\text{C}(\text{H})-$, Q^1 representa un enlace directo o $-\text{N}(\text{R}^z)-$;

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

R^x representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de $=\text{O}$ y A^1), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de A^2 y A^3 , respectivamente);

20 R^y , R^{y1} y R^{y2} independientemente representan hidrógeno, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo);

A^1 , A^2 , A^3 y A^4 independientemente representan halo, -CN, -OR¹, -S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo C₁₋₃ y halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de B¹ y B², respectivamente);

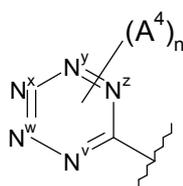
- 5 cada R¹ y R¹⁰ independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C₁₋₃ y -O-alquilo C₁₋₃);

R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- 10 B¹ y B² independientemente representan halo, -CN, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo), -OH u -O-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde la siguiente subestructura de fórmula I:



- 15 es una en la que:

ninguno, uno o dos de N^v, N^w, N^x, N^y y N^z representa -N= y los otros representan -C(H)=;

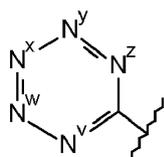
cuando dos de N^v, N^w, N^x, N^y y N^z representan -N=, entonces es N^w y N^y (formando así un grupo 5-pirimidinilo);

n representa 0, 1 o 2;

A⁴ (que puede estar presente en cualquiera de los átomos de carbono) representa halo, -CN, -O-alquilo C₁₋₃.

20

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la siguiente subestructura de fórmula I:

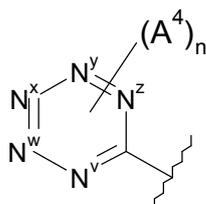


es un fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (A⁴) que se seleccionan de halo, CN y -O-alquilo C₁₋₃.

- 25 5. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde:

A¹ representa halo, -CN, alquilo C₁₋₆, arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de B¹), heteroarilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de B²) u -OR¹.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde Y es:



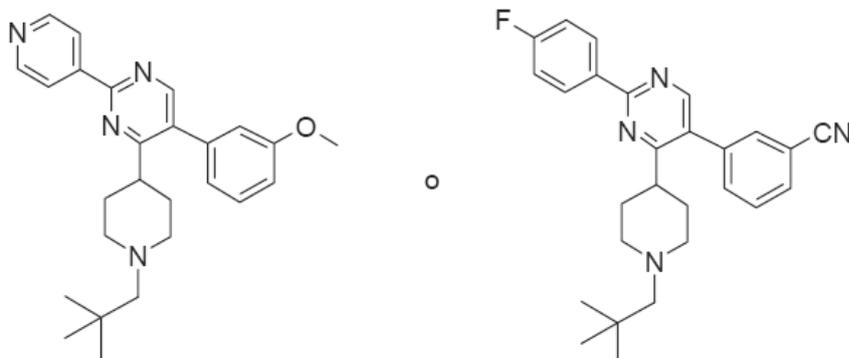
7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, reivindicación 2 o reivindicación 6 en donde:

- 30 X¹ representa -N- y Q¹ representa un enlace directo.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, reivindicación 2, reivindicación 6 o reivindicación 7 en donde:

R^x representa alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O o A¹).

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde el compuesto es:



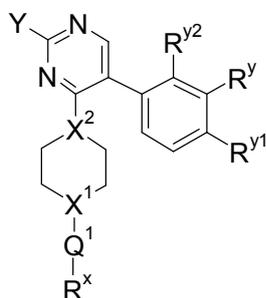
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 en donde la infección bacteriana es provocada por *Staphylococcus aureus*.

11. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

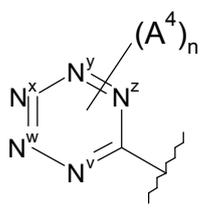
12. Un compuesto de fórmula I:



I

pero en donde:

15 Y representa:



ninguno o uno de N^v, N^w, N^x, N^y y N^z representa -N= y los otros representan -C(H)=;

n representa 0 o 1;

X¹ y X² independientemente representan -N- o -C(H)-;

cuando X¹ representa -N-, Q¹ representa un enlace directo;

20 cuando X¹ representa -C(H)-, Q¹ representa un enlace directo o -N(R^z)-;

R^z representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^x representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y A^1), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de A^2 y A^3 , respectivamente);

5 R^y , R^{y1} y R^{y2} independientemente representan hidrógeno, halo, -CN, -OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²) o alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo);

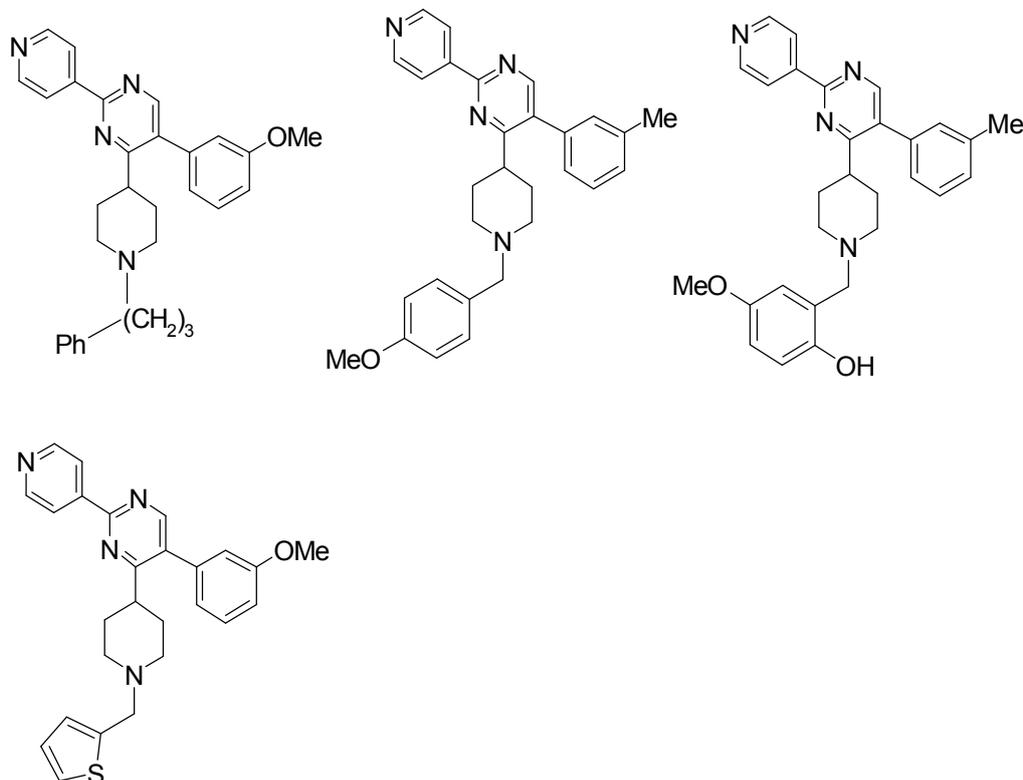
A^1 , A^2 , A^3 y A^4 independientemente representan halo, -CN, -OR¹, -S(O)₀₋₂alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo C_{1-3} y halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de B^1 y B^2 , respectivamente);

10 cada R^1 y R^{10} independientemente representan hidrógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo), arilo o heteroarilo (estando estos últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halo, alquilo C_{1-3} y -O-alquilo C_{1-3});

R^{11} y R^{12} independientemente representan hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

15 B^1 y B^2 independientemente representan halo, -CN, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo), -OH u -O-alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto no sea:



13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en donde:

X^1 representa -N-;

20 X^2 representan -C(H)-;

R^x representa alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de =O y A^1);

A^4 representa halo, -CN u -O-alquilo C_{1-3} ;

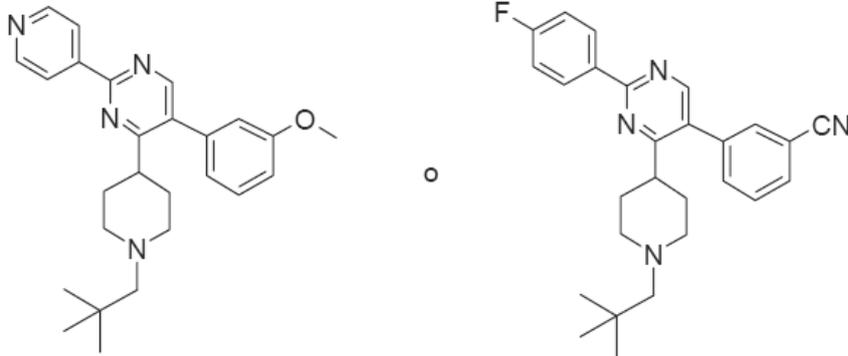
A^1 representa halo, -CN, alquilo C_{1-6} u -OR¹;

25 la totalidad de R^y , R^{y1} y R^{y2} representan hidrógeno o al menos uno de R^y , R^{y1} y R^{y2} representa un sustituyente diferente de hidrógeno y los otros representan hidrógeno;

cuando R^y es distinto de hidrógeno, preferiblemente representa halo, -OCH₃ o -CN; y/o

R¹ representa hidrógeno.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 15. Una combinación de (a) un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 12, 13 o 14 y (b) uno o más otros agentes antibacterianos.
16. Un producto que contiene (a) un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 12, 13 o 14 y (b) uno o más otros agentes antibacterianos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento (por ejemplo tratamiento selectivo) de una infección bacteriana.