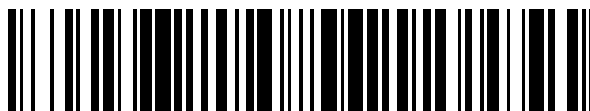


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 826**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/90** (2006.01)

**A61K 31/4412** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015 E 15750274 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3174852**

54 Título: **Arilhidrazidas que contienen una fracción de 2-piridona como agentes antibacterianos selectivos**

30 Prioridad:

**30.07.2014 EP 14179089**

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

**29.10.2018**

73 Titular/es:

**ABAC THERAPEUTICS, S.L. (100.0%)**

**Joan XXIII, 10**

**08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GARGALLO VIOLA, DOMINGO y**

**PALOMER BENET, ALBERT**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 687 826 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

ARILHIDRAZIDAS QUE CONTIENEN UNA FRACCIÓN DE 2-PIRIDONA COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS  
5 SELECTIVOS

## CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a nuevos agentes antibacterianos, especialmente a compuestos de arilhidrazida  
10 que contienen una fracción de 2-piridona que muestra la actividad antibacteriano selectiva contra las bacterias Gram-negativas *Acinetobacter baumannii*.

## TÉCNICA PREVIA

15 Las infecciones causadas por la bacteria *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) son cada vez más reconocidas como una amenaza grave para la salud, especialmente en centros de salud y se asocian con mayor morbilidad, mortalidad y duración de la estancia hospitalaria, así como con altos costos de cuidado de la salud (Giamarellou et al. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2008, 32(2), 106-9; Howard et al. *Acinetobacter baumannii*. An emerging opportunistic pathogen. *Virulence* 2012, 3(3), 243-250).

20 *A. baumannii* es un bacilo Gram-negativo en forma de barra que es aerobio y no móvil. Se comporta como un patógeno oportunista que afecta especialmente a sujetos inmunocomprometidos, por ejemplo los que tienen una enfermedad subyacente, como enfermedad pulmonar crónica o diabetes, y aquellos hospitalizados por largos periodos y sometidos a múltiples procedimientos invasivos.

25 *A. baumannii* a menudo está implicado en las infecciones nosocomiales, por lo que tiene una alta incidencia entre los pacientes que experimentan estancias hospitalarias prolongadas, y es una fuente particularmente importante de infecciones en unidades de cuidados intensivos de hospital (UCI). Entre los principales factores de riesgo para adquirir *A. baumannii* es el uso de dispositivos artificiales que se emplean comúnmente en entornos hospitalares, tales  
30 como diálisis, ventilación mecánica, suturas o catéteres, debido a la capacidad notoria de *A. baumannii* de sobrevivir durante largos periodos en las superficies ambientales.

*A. baumannii* puede causar infecciones en virtualmente cada sistema de órganos del cuerpo humano, incluyendo la  
35 neumonía, infecciones del sitio quirúrgico, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, meningitis postoperatoria y las infecciones relacionadas con catéter.

La neumonía adquirida en el hospital es la infección mortal adquirida en el hospital más común, y es principalmente asociada con el uso de ventilación mecánica, conocida como neumonía asociada con ventilador (NAV). Las  
40 infecciones NAV provocadas por *Acinetobacter* están entre 8% y 35% del total de casos NAV.

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) también son infecciones nosocomiales comunes, que también se  
45 asocian con mayor morbilidad, mortalidad y duración de la estancia hospitalaria. Las infecciones causadas por *Acinetobacter* corresponden al 2% de los casos de ITS totales, con una alta incidencia particular en ITS adquirida en UCI.

Otras infecciones adquiridas en el hospital reportadas asociadas con *A. baumannii* son, por ejemplo, infecciones del  
sitio quirúrgico (ISQ) e infecciones del tracto urinario, tales como infecciones del tracto urinario asociadas al catéter (CAUTI, por sus siglas en inglés) o infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad hospitalizada.

50 Las infecciones por *A. baumannii* actualmente son tratadas con diferentes antibióticos o combinaciones de amplio o semi-amplio espectro, incluyendo, por ejemplo, los carbapenems imipenem, meropenem y doripenem, que son fármacos de primera elección. Sin embargo, el tratamiento de las infecciones por *A. baumannii* es desafiante ya que ha emergido como un patógeno altamente resistente al fármaco, especialmente resistente a carbapenem, y por lo tanto otros antibacterianos de amplio espectro alternativos también se utilizan en terapia, dichas polimixinas  
55 (colistina y polimixina E y polimixina B), tigeciclina, tetraciclinas (minociclina y doxiciclina) o aminoglucósidos (amikacina y tobramicina). Ninguno de los tratamientos actualmente utilizados son específico para *A. baumannii*.

El uso de dichos antibacterianos de amplio espectro implica inconvenientes importantes, ya que tienen un impacto  
60 sustancial sobre la flora normal, disminuyendo potencialmente la función inmunológica de la microbiota y generando potencialmente las coinfecciones inducidas por tratamiento por cepas resistentes, como se divulga por ejemplo en Jernberg et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota, *Microbiology*, 2010, 156(Pt 11), 3216-3223.

Por otra parte, en un estudio retrospectivo realizado con 26, 107 pacientes, se concluyó que el uso de antibióticos de amplio espectro puede tener una relación con el desarrollo del síndrome del intestino irritable (SII), como divulgó en Villarreal et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome, WMJ, 2012, 111(1), 17-20.

5

Por el contrario, los tratamientos que usan antibacterianos específicos de patógeno que matan exclusivamente las bacterias que infectan minimizarían el impacto en la flora normal y evitarían la selección de cepas resistentes de bacterias no infecciosas de microbiota, minimizando así cualquier comorbilidades inducidas por tratamiento.

Hasta la fecha, el único compuesto específico de patógeno que ha sido descrito en una técnica anterior es un ciclo péptido sintético conocido por el código de laboratorio POL7080, que está actualmente en desarrollo clínico. Se ha reportado que POL7080 tiene actividad antimicrobial exclusivamente contra bacterias *Pseudomonas* pero, por el contrario, no muestra ninguna actividad contra las bacterias *Acinetobacteria*.

Por lo tanto, hay todavía una necesidad de desarrollar nuevos agentes antibacterianos que son efectivos para tratar las infecciones potencialmente mortales causadas por bacterias *Acinetobacteria* y que también muestran un patrón antimicrobiano selectivo para evitar las desventajas asociadas a los antibióticos de amplio espectro no selectivos utilizados actualmente en la terapia.

#### OBJETO DE LA INVENCION

20

El objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) como se define abajo.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) para uso como un medicamento.

25 Un tercer aspecto de la presente invención se relaciona a un compuesto de la fórmula (I) para uso como agente antibacteriano, particularmente para tratar o prevenir infecciones con *A. baumannii*.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento.

30

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un agente antibacteriano, preferentemente para tratar o prevenir infecciones con *A. baumannii*.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona a un método para el tratamiento o prevención de infecciones bacteriales en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), preferentemente para el tratamiento de la prevención de infecciones con *A. baumannii*.

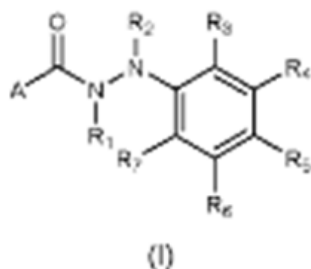
Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y al menos un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

40 Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona a un proceso para preparar compuestos de la fórmula (I).

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):

45



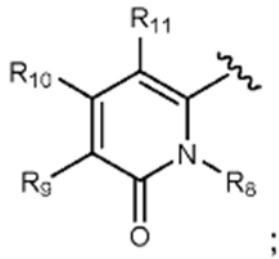
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 A es un radical seleccionado de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>;

A<sub>1</sub> es

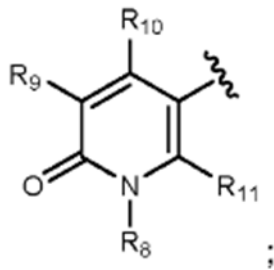
A<sub>1</sub> es

5



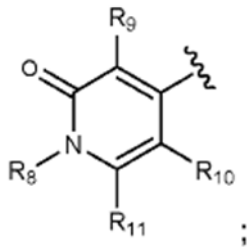
A<sub>2</sub> es

10



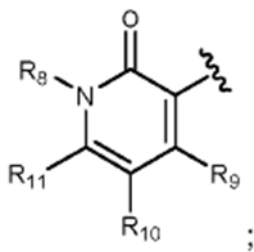
A<sub>3</sub> es

15



A<sub>4</sub> es

20



R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxici<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente seleccionados de hidrógeno, -OH, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxioC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

5 R<sub>8</sub> es seleccionado de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenoilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxioC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son independientemente seleccionados de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>0-4</sub>alquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxioC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN,  
10 -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; y

cada R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo;  
con la salvedad de que quedan excluidos los siguientes productos:

ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico *N*-fenilhidrazida,  
15 ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-(2-(trifluorometil)fenil)-hidrazida,  
ácido 1-bencil-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-fenilhidrazida,  
ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico *N*-(2,4,6-triclorofenil)-hidrazida,  
ácido 1-((3-metilfenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-(3-(trifluorometil)fenil)-hidrazida y  
ácido 1-((2-clorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-fenil-*N*'-metilhidrazida.

20

Los autores de la presente invención han desarrollado un grupo de arilhidrazidas que contiene una fracción de 2-piridona como se muestra en la fórmula (I) que, sorprendentemente, muestran actividad antibacteriana selectiva contra las bacterias Gram-negativas *A. baumannii*, proporcionado así una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de las infecciones causadas por esta bacteria de una manera más segura, mientras evita el daño a la  
25 flora intestinal y múltiples resistencias involucradas con el tratamiento con los antibacterianos de amplio-espectro actuales.

No hay ninguna divulgación en la técnica anterior de arilhidrazidas sustituidas con 2-piridona que muestra actividad antibacteriana. Por otra parte, no hay ninguna divulgación previa de agentes antibacterianos que muestran  
30 selectividad contra las bacterias *A. baumannii*.

En el artículo de Weber H., *Decker-oxidation 2-substituierter N-Alkylpyridiniumverbindungen*, 5 Mitt. *Die Decker-Oxidation von Homarin*. Archiv. Pharm. 1976, 309 (8), 664-9, en el contexto del uso de la oxidación de Decker para la oxidación de homarina, la preparación del producto ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico *N*-  
35 fenilhidrazida se divulga, que cae dentro del alcance general de la fórmula (I). Sin embargo, no hay ninguna divulgación o sugerencia acerca de ninguna actividad terapéutica de este compuesto. El producto ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico *N*-fenilhidrazida es por lo tanto excluida desde el primer aspecto de la invención relacionada a los compuestos de la fórmula (I) y se excluye específicamente de todas las modalidades más específicas de este primer aspecto donde se incluye.

40

Además, los siguientes compuestos de bibliotecas químicas caen dentro del alcance de la general de la fórmula (I): ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-(2-(trifluorometil)fenil)-hidrazida (CAS 1298649-45-2), 1-bencil-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-fenilhidrazida (CAS 356583-19-2), ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico *N*-(2,4,6-triclorofenil)-hidrazida (CAS 1424347-10-3), ácido 1-((3-metilfenil)metil)-2-  
45 oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-(3-(trifluorometil)fenil)-hidrazida (CAS 1317306-41-4) y ácido 1-((2-clorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-fenil-*N*'-metilhidrazida (CAS 1061187-80-1). Sin embargo, estos productos aparecen sólo en las librerías de química, sin ninguna información adicional proporcionada, particularmente sobre su preparación. Además, no se reporta ninguna divulgación o sugerencia acerca de ninguna actividad terapéutica de estos compuestos.

50

Por lo tanto, en el primer aspecto de la invención, se excluyen los siguientes productos:

ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-(2-(trifluorometil)fenil)-hidrazida,  
ácido 1-bencil-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-fenilhidrazida,  
55 ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico *N*-(2,4,6-triclorofenil)-hidrazida,  
ácido 1-((3-metilfenil)metil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-(3-(trifluorometil)fenil)-hidrazida, y  
ácido 1-((2-clorofenil)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico *N*-fenil-*N*'-metilhidrazida.

Se entiende que estos compuestos también están específicamente excluidos de todas las modalidades específicas  
60 descritas en el presente documento del primer aspecto de la invención en la que están incluidas.

Definiciones

Dentro del significado de la presente invención, el término C<sub>1-6</sub>alquilo, como un grupo o parte de un grupo, significa una cadena alquilo recto o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, entre otros, los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentil o *n*-hexilo. Del mismo modo, el término C<sub>1-4</sub>alquilo, como un grupo o parte de un grupo, significa una cadena alquilo recto o ramificada que  
 5 contiene de 1 a 4 átomos de carbono y es un subgrupo de C<sub>1-6</sub>alquilo que incluye los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los términos C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alquilo también pueden ser vinculados a otros grupos, tales como cualquiera de los enumerados a continuación, de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de unos grupos C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alquilo con un sustituyente diferente o un grupo, en particular por el reemplazo de un átomo de hidrógeno de manera que el correspondiente birradical recto o ramificado (es decir,  
 10 alquilenos recto o ramificado) se obtiene. En el caso particular de un birradical recto, el término C<sub>1-4</sub>alquilo se refiere a una fracción -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es del 1 al 4, y el término C<sub>1-6</sub>alquilo se refiere a un -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en donde n es de 1 a 6.

Un grupo C<sub>2-6</sub>alquínilo significa un grupo hidrocarbónico lineal que puede ser recto o ramificado, que contiene de 2 a 6  
 15 átomos de carbono y que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, e incluye, entre otros, los grupos etinil, 2-propinilo (o propargil), 2-butinilo y 3-metil-2-butinilo. Además, un grupo C<sub>2-4</sub>alquínil significa un grupo hidrocarbónico lineal que puede ser recto o ramificado, que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y es un subgrupo de C<sub>2-6</sub>alquínil que incluye, por ejemplo, los grupos etinilo, 2-propinilo (o propargil), y 2-butinilo.

Un grupo C<sub>2-6</sub>alquénil significa un grupo hidrocarbónico lineal que puede ser recto o ramificado, que contiene de 2 a 6  
 20 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, e incluye, entre otros, los grupos etenilo (o vinilo), alilo, 1-propenilo, 3-butenilo o 2-metil-1-propenilo.

25 Halógeno o su abreviación halo significa, flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo haloC<sub>1-6</sub>alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C<sub>1-6</sub>alquilo con uno o más átomos de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen, entre otros, los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo,  
 30 diclorometilo, triclorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, nonafluorobutilo, 5-fluoropentilo, 5-cloropentilo, 5-bromopentilo, 5-yodopentilo, undecafluoropentilo, 6-fluorohexilo, 6-clorohexilo, 6-bromohexilo, 6-yodohexilo. Del mismo modo, el grupo haloC<sub>1-4</sub>alquilo significa un grupo resultante de la sustitución  
 35 de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C<sub>1-4</sub>alquilo con uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o diferentes, y es un subgrupo de haloC<sub>1-6</sub>alquilo. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-  
 40 dicloropropilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.

Un grupo hidroxíC<sub>1-6</sub>alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C<sub>1-6</sub>alquilo con uno o más grupos hidroxí. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 1-hidroxi-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 4-  
 45 hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 1-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 4-hidroxipentilo, 3-hidroxipentilo, 2-hidroxipentilo, 1-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 5-hidroxihexilo, 4-hidroxihexilo, 3-hidroxihexilo, 2-hidroxihexilo y 1-hidroxihexilo. Del mismo modo, un grupo hidroxíC<sub>1-4</sub>alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C<sub>1-4</sub>alquilo con uno o más grupos hidroxí y es un subgrupo del grupo hidroxíC<sub>1-6</sub>alquilo. Ejemplos de grupo hidroxíC<sub>1-4</sub>alquilo incluyen, por ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, 2-  
 50 hidroxietilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 1-hidroxi-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo y 1-hidroxibutilo.

Un grupo C<sub>1-4</sub>alcoxi, como un grupo o parte de un grupo, significa un grupo de la fórmula -OC<sub>1-4</sub>alquilo, en donde la fracción C<sub>1-4</sub>alquilo tiene el mismo significado como se describió anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi,  
 55 propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

Un grupo C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C<sub>1-6</sub>alquilo con uno o más grupos C<sub>1-4</sub>alcoxi como se definió anteriormente, que puede ser el mismo o diferente. Los ejemplos incluyen, entre otros, los grupos metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo,  
 60 butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo, *terc*-butoximetilo, dimetoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1,2-dietoxietilo, 1-butoxietilo, 2-*sec*-butoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxipropilo, 1-metoxi-2-etoxipropilo, 3-*terc*-butoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 4-etoxipentilo y 2-metoxi-3-metilpenilo. Del mismo modo, un grupo C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo

C<sub>1-4</sub>alquilo con uno o más grupos C<sub>1-4</sub>alcoxi como se definió anteriormente y es un subgrupo del grupo C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo. Ejemplos de C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo incluyen, entre otros, metoximetilo, ethoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo, *terc*-butoximetilo, dimetoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1,2-dietoxietilo, 1-butoxietilo, 2-*sec*-butoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxipropilo, 1-metoxi-2-etoxipropilo, 3-*terc*-butoxipropilo y 4-metoxibutilo.

Un grupo C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, como grupo o como parte de un grupo, significa un grupo de anillo de hidrocarbano monocíclico, no-aromático, que comprende de 3 a 6 átomos de carbono, que pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno, es decir, uno o más átomos de hidrógeno del anillo pueden ser sustituidos por un C<sub>1-4</sub>alquilo, un C<sub>1-4</sub>alcoxi o un halógeno. Cuando hay más de una sustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de grupos C<sub>3-6</sub>cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un grupo C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C<sub>1-4</sub>alquilo con un grupo C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, tal como se define arriba. Ejemplos incluyen, entre otros, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, 2-ciclopropilpropilo, 3-ciclopentilpropilo y 4-ciclopentilbutan-2-il.

El término C<sub>0</sub>alquilo indica que el grupo alquilo es ausente.

Así el término C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>0-4</sub>alquilo incluye C<sub>3-6</sub>cicloalquilo y C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo como se define anteriormente.

El término Ph significa un grupo fenilo que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno, es decir, uno o más átomos de hidrógeno del grupo fenilo pueden ser reemplazados por un C<sub>1-4</sub>alquilo, un C<sub>1-4</sub>alcoxi o un halógeno. Cuando hay más de una sustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Un grupo PhC<sub>1-4</sub>alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C<sub>1-4</sub>alquilo con un grupo Ph, tal como se define arriba. Ejemplos incluyen, entre otros, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-fenilpropilo.

Un grupo -C<sub>1-4</sub>alquil-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C<sub>1-4</sub>alquilo con un grupo -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>.

A lo largo de la descripción de la presente invención, es entendido que cuando ocurre cualquier variable (por ejemplo, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, etc.) más de una vez en un compuesto de la fórmula (I), su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en cada otra ocurrencia, de manera que la variable puede ser igual o diferente en cada ocasión.

Asimismo, cuando un grupo variable, tal como R<sub>12</sub> o R<sub>13</sub>, se produce más de una vez en un compuesto de la fórmula (I), su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en cada otra ocurrencia, de manera que el grupo variable es seleccionado independientemente de sus posibles significados en cada ocurrencia y puede tener el mismo significado o significado diferente en cada ocasión. Puede estar indicado por la expresión "cada uno independientemente seleccionado de".

De manera similar, el término "independientemente seleccionado de" aplicado a la definición de un grupo de diferentes grupos variables (por ejemplo, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>), significa que la definición de cada variable de ese grupo se selecciona independientemente de la definición de la otra variable del mismo grupo y pueden tener el mismo significado o significados diferentes.

#### Compuestos de la invención

También se incluyen dentro del alcance de la invención las sales, solvatos, isótopos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I). Por lo tanto, cualquier referencia a un compuesto de la fórmula (I) a lo largo de la presente descripción incluye una referencia a cualquier sal, solvato, isótopo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de tal compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención contienen átomos de nitrógeno básico y por lo tanto, pueden formar sales con ácidos orgánicos e inorgánicos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" como se utilizan en el presente documento abarcan cualquier sal sin limitación en el tipo de sal que se puede utilizar, siempre que estos sean aceptables para la administración a un paciente, lo que significa que no inducen una toxicidad, irritación, respuestas alérgicas, o similares injustificado. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la materia.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas para ser utilizadas en la presente invención incluyen aquellas derivadas de los ácidos siguientes: ácidos bromhídrico, clorhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, acético, adípico, aspártico, benenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glutámico, 5 maleico, láctico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, 1,5-naftalendisulfónico, oxálico, piválico, propiónico, *p*-toluensulfónico, succínico y tartárico y similares.

Las sales de un compuesto de la fórmula (I) pueden obtenerse, por ejemplo, durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o pueden ser preparadas por tratar un compuesto de la fórmula (I) con una 10 cantidad suficiente de ácido deseado para dar la sal de la manera convencional.

El término "solvatos" como se utiliza en el presente documento abarca una combinación de un compuesto de la fórmula (I) con las moléculas de disolvente, enlazadas por un enlace no covalente. Las moléculas de disolvente bien conocidas que son capaces de formar solvatos incluyen agua, alcoholes y otros disolventes orgánicos polares. 15 Cuando el solvato se forma con agua, es también conocido como un hidrato.

El término "isótopos" como se utiliza en el presente documento abarca cualquier forma etiquetada isotópicamente de los compuestos de la fórmula (I), en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que 20 predomina en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$ , y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$  y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ . Aquellos compuestos etiquetados isotópicamente son útiles, por ejemplo, en estudios metabólicos o cinéticos, particularmente aquellos etiquetados con  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ , y  $^{14}\text{C}$ . Además, la sustitución con isótopos 25 más pesados tales como deuterio,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos.

Los compuestos isotópicamente etiquetados de la invención pueden generalmente ser preparados por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente etiquetado en lugar del 30 reactivo no etiquetado de lo contrario empleado.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en diferentes formas físicas, es decir, las formas amorfas y cristalinas. Por otra parte, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Las formas polimórficas se pueden distinguir por 35 diversas propiedades físicas bien conocidas en la materia tales como patrón de difracción de rayos x, punto de fusión o solubilidad. Todas estas formas físicas de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo todas las formas polimórficas ("polimorfos") son incluidas dentro del alcance de la invención.

Además, cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar las correspondientes 40 formas tautoméricas. "Tautómero" se refiere a formas alternas de una molécula que difieren en la posición de un protón. Ejemplos incluyen, entre otros, forma amida-ácido imídico o las formas amina-imina.

El primer aspecto de la invención se define además por algunas modalidades específicas y preferidas como se divulga a continuación. 45

En una modalidad, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde A es  $A_1$ .

En otra modalidad, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde A es  $A_2$ .

50 En otra modalidad, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde A es  $A_3$ .

En otra modalidad, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde A es  $A_4$ .

En otra modalidad, la invención se relaciona a los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan 55 independientemente de hidrógeno y  $C_{1-4}$ alquilo, preferiblemente de hidrógeno y metilo.

En otra modalidad, la invención se relaciona a los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno.

En otra modalidad, la invención se relaciona a los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno y el 60 otro es  $C_{1-4}$ alquilo, preferiblemente es metilo.



En otra modalidad, la invención se relaciona a los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son iguales o diferentes, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo.

- 5 En otra modalidad, la invención se relaciona a los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi.

- En otra modalidad, la invención se relaciona a los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sub>5</sub> se selecciona de  
 10 halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y todavía más preferentemente R<sub>5</sub> es flúor; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente seleccionado de hidrógeno y halógeno; preferiblemente de hidrógeno y flúor, más preferiblemente R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno.

- 15 En otra modalidad, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sub>8</sub> se selecciona de en donde R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; más preferiblemente, en donde R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquinilo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; aún más preferiblemente en donde R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo.  
 20

En otra modalidad, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente en donde R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alcoxi; aún más preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

25

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo; preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo; más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno;

- 30 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; preferiblemente R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo;

35

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno; y

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y de C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente de hidrógeno y metilo, más preferiblemente R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son ambos hidrógeno o ambos metilo.

40

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi;

- 45 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; y

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y de C<sub>1-4</sub>alquilo.

- 50 En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R<sub>8</sub> se selecciona de metilo, etilo, fluometilo, trifluoroetilo (such as 2,2,2-trifluoroetilo), propinilo, metoximetilo, bencilo,

- 55 ciclopropilmetilo, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>-CO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, y metoxi.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>1</sub>;

- 60 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

5 En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;

R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;

10 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

15 A es A<sub>1</sub>;

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

20 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

25 A es A<sub>1</sub>;

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;

R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;

30 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

35 A es A<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

40 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

45 En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;

50 R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

55

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi;

60 preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

- 5 A es A<sub>2</sub>;  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;  
 R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;  
 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y  
 10 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

- A es A<sub>2</sub>;  
 15 uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo;  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;  
 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y  
 20 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

- A es A<sub>2</sub>;  
 25 uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo;  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;  
 R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;  
 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y  
 30 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

- A es A<sub>2</sub>;  
 35 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo;  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;  
 40 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y  
 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

- 45 A es A<sub>2</sub>;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo;  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;  
 R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi;  
 50 más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;  
 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y  
 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

55 En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

- A es A<sub>2</sub>;  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;  
 R<sub>5</sub> es halógeno, preferiblemente flúor;  
 R<sub>8</sub> es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente metilo; y  
 60 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, –OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

- 5 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>3</sub>;

- 10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;  
R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, –OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;  
R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>3</sub>;

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo;

- 20 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, –OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;  
R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>3</sub>;

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo;

- 30 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;  
R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, –OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;  
R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo;

- 40 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, –OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;  
R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo;

- 50 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;  
R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, –OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;  
55 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

- 60 A es A<sub>3</sub>;  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;  
R<sub>5</sub> es halógeno, preferiblemente flúor;  
R<sub>8</sub> es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente metilo; y

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>4</sub>;

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y

10 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>4</sub>;

15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;

R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y

20 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>4</sub>;

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo;

25 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y

30 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>4</sub>;

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo;

35 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;

R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y

40 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>4</sub>;

45 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y

50 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>4</sub>;

55 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;

R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor;

60 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo; y

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, preferiblemente R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) en donde:

A es A<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno;

R<sub>5</sub> es halógeno, preferiblemente flúor;

5 R<sub>8</sub> es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente metilo o etilo; y

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno.

Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de las modalidades particulares y preferidas descritas anteriormente.

10

El primer aspecto de la invención también se refiere a las siguientes modalidades:

1.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A es A<sub>1</sub>.

15 2.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A es A<sub>2</sub>.

3.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A es A<sub>3</sub>.

4.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A es A<sub>4</sub>.

20

5.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>.

6.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>.

25 7.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>.

8.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>4</sub>.

9.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>.

30

10.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub>.

11.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>1</sub> y A<sub>4</sub>.

35 12.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>.

13.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>2</sub> y A<sub>4</sub>.

14.-Un compuesto de la fórmula (I) en donde A se selecciona de A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>.

40

15.-Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente de hidrógeno y metilo.

16.-Un compuesto de acuerdo con la modalidad 15, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno.

45

17.-Un compuesto de acuerdo con la modalidad 15, en donde uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es C<sub>1-4</sub>alquilo, preferiblemente es metilo.

18.-Un compuesto de acuerdo con la modalidad 15, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son C<sub>1-4</sub>alquilo, que son el mismo o  
50 diferente, preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son el mismo C<sub>1-4</sub>alquilo, y más preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo.

19.-Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, □OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; y más preferiblemente de hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi.

55

20.-Un compuesto de acuerdo con la modalidad 19, en donde R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, □OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; preferiblemente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi; más preferiblemente de halógeno, metilo y metoxi; y aún más preferiblemente R<sub>5</sub> es flúor; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno.

60 21.-Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo y PhC<sub>1-4</sub>alquilo.

22.-Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 21, en donde R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C1-4alquilo y C1-4alcoxi.

23.-Un compuesto de acuerdo con la modalidad 22, en donde R9, R10 y R11 son hidrógeno.

5

Como se divulga anteriormente, en el primer aspecto de la presente invención, los siguientes compuestos son excluidos de todas las modalidades específicas aquí descritas, en particular de cualquiera de las modalidades 1 a 23 aquí descritas en donde están comprendidos:

- 10 ácido 1-bencilo-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico *N*'-(2-(trifluorometilo)fenilo)-hidrazida,  
 ácido 1-bencilo-4,6-dimetilo-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico *N*'-fenilo-hidrazida,  
 ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico *N*'-(2,4,6-triclorofenilo)-hidrazida,  
 ácido 1-((3-metilofenilo)metilo)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico *N*'-(3-(trifluorometilo)fenilo)-hidrazida, y  
 ácido 1-((2-clorofenilo)metilo)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico *N*'-fenilo-*N*'-metilo-hidrazida.

15

En una modalidad preferida, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de la siguiente lista de compuestos:

- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-etilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 20 – ácido 1-(2-metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-difluorometilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-bencilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-ciclopropilmetilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 4-metoxi-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 25 – ácido 1-(prop-2-in-1-ilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 5-etilo-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, ácido *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-metoxifenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-clorofenilo)-hidrazida;
- 30 – ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-metilofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(2,4-difluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(2,6-difluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-*N,N*'-dimetilo-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-*N*'-metilo-hidrazida;
- 35 – ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-*N*-metilo-hidrazida;1-(2-(dimetiloamino)-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-ácido carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-(2-amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-etilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 40 – ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida; y
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

45 En otra modalidad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) que tienen una concentración inhibitoria mínima (MIC) contra *Acinetobacter baumannii* menor a aproximadamente 8 µg/mL, más preferiblemente menor a aproximadamente 4 µg/mL, y aún más preferiblemente menor a aproximadamente 2 µg/mL, en un ensayo como el descrito en el Ejemplo 22.

50 En otra modalidad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) con (a) una MIC contra *Acinetobacter baumannii* de menos de aproximadamente 8 µg/mL, más preferiblemente de menos de 4 µg/mL, y aún más preferiblemente de menos de 2 µg/mL; y (b) una MIC mayor de aproximadamente 100 µg/mL contra al menos una de las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* y *Escherichia coli*, preferiblemente  
 55 contra al menos dos de estas bacterias, y aún más preferiblemente al menos tres de estas bacterias; en un ensayo como el descrito en el Ejemplo 22.

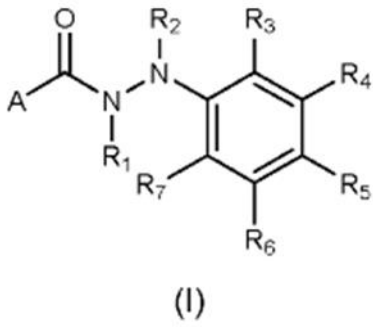
#### Uso de los compuestos

60 Como se muestra en el Ejemplo 22, sorprendentemente, los compuestos de la presente invención mostraron alta actividad antimicrobiana contra la bacteria *A. baumannii*, con valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) iguales a o menos de 1 µg/mL para casi todos los compuestos ensayados, mientras que estaban inactivos contra las

otras bacterias probadas, es decir *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecium*, *p. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* y *E. coli*, con valores de MIC mayores a 128 para casi todos los compuestos.

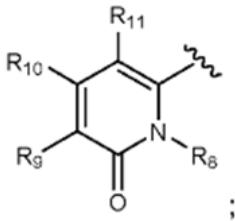
Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I):

5



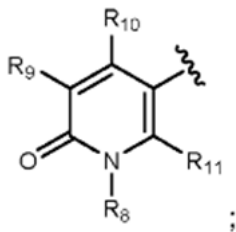
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 10 A es un radical seleccionado de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>;  
A<sub>1</sub> es



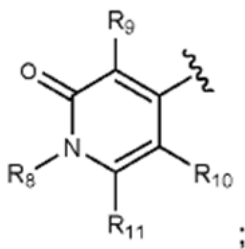
15

A<sub>2</sub> es



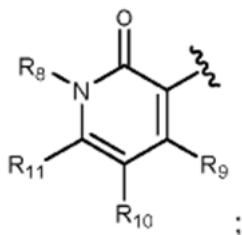
A<sub>3</sub> es

20



A<sub>4</sub> es





R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

10

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenoilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

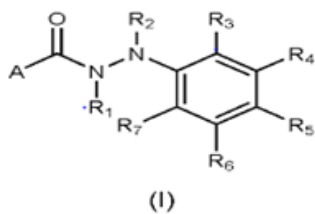
R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>0-4</sub>alquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; y

15

cada R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo;

20 para su uso como un medicamento.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I):

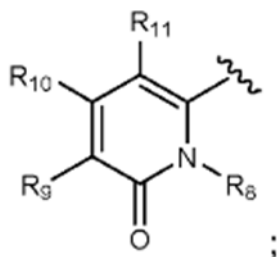


25

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

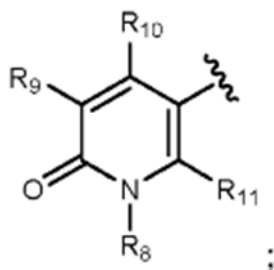
A es un radical seleccionado de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>;

30 A<sub>1</sub> es

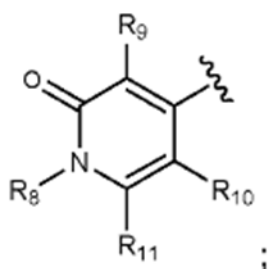


A<sub>2</sub> es

35

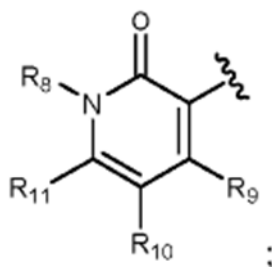


A<sub>3</sub> es



5

A<sub>4</sub> es



10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, -N(R<sub>12</sub>)R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, 15 -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

20 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>0-4</sub>alquilo, -N(R<sub>12</sub>)R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; y

cada R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo;

25

para uso como agente antibacteriano, preferiblemente para tratar o prevenir infecciones por *A. baumannii*.

Modalidades particulares están dirigidas al compuesto de la fórmula (I) para su uso como se define anteriormente, en donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define previamente con respecto al 30 compuesto de la fórmula (I), o en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto particular mencionado anteriormente, es decir, un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;

- ácido 1-etilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-(2-metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-difluorometilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-bencilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 5 – ácido 1-ciclopropilmetilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 4-metoxi-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-(prop-2-in-1-ilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 5-etilo-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 10 – ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-metoxifenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-clorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-metilofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(2,4-difluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(2,6-difluorofenilo)-hidrazida;
- 15 – ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-*N,N*'-dimetilo-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-*N*'-metilo-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-*N*-metilo-hidrazida;
- ácido 1-(2-(dimetiloamino)-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-(2-amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 20 – ácido 1-etilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida; y
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, *N*'-(4-fluorofenilo)-hidrazida;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

Una modalidad preferida se refiere a cualquiera de las modalidades particulares y preferidas de los compuestos de la fórmula (I) anterior en relación con el primer aspecto de la presente invención para uso como agente antibacteriano, preferiblemente para tratar o prevenir infecciones por *A. baumannii*.

30 Este aspecto de la presente invención puede ser igualmente reformulado de acuerdo a los siguientes aspectos.

Así, otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar a las infecciones bacterianas en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

35

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como agente antibacteriano.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar la infección por *A. baumannii* en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

40

Aún otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar infecciones por *A. baumannii*.

45

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse sin limitación para el tratamiento de todas las infecciones causadas por *A. baumannii*. Por ejemplo, pueden ser utilizados para el tratamiento de la neumonía, neumonía particularmente asociada a ventilador; infecciones de sitio quirúrgico; infecciones de herida; infecciones de piel y tejidos blandos; infecciones del tracto urinario; meningitis postoperatoria; cualquier tipo de infección relacionada con catéter, por ejemplo infección del tracto urinario asociada a catéter; o infección del torrente sanguíneo.

50

Como se utiliza en este documento el término "tratamiento" o "que trata" se refiere a ambos tratamientos profiláctico y terapéutico de infecciones por *A. baumannii*, es decir, para prevenir o inhibir que ocurra la infección en un sujeto que puede estar predispuesto a ser infectado, pero no ha sido diagnosticado como que tiene la infección, y una reducción o eliminación de la infección después de su aparición en un sujeto, así como un alivio de sus síntomas asociados.

55

Particularmente, los términos "prevención" o "que previene" se refieren más específicamente a un tratamiento profiláctico de infecciones por *A. baumannii* es decir una prevención o inhibición de la infección que ocurre en un sujeto que puede estar predispuesto a ser infectado, pero no ha sido diagnosticado como que tiene la infección. Como se usa en este documento el término "sujeto" se refiere a los seres humanos.

60

Como se utiliza aquí el término "en un sujeto en necesidad del mismo" se refiere a ambos un sujeto que no ha sido infectado, pero que puede estar predispuesto a adquirir la infección, así como a un sujeto que ha sido infectado con *A. baumannii*.

5

Los compuestos de la presente invención son administrados en una dosis que es terapéuticamente activa para el tratamiento de las infecciones, y los expertos en la materia no tendrán ninguna dificultad para el ajuste de la dosis exacta a administrarse en función del tipo de paciente, la infección específica a ser tratada y su severidad.

Por lo general, los compuestos de la invención son administrados en una cantidad que va de 1 a 20 mg/kg de peso corporal.

#### Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal o sulfato farmacéuticamente aceptable del mismo, previamente definido, y al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica que es un aspecto de la presente invención puede ser adaptada a cualquier forma de administración, por ejemplo oral, parenteral, por inhalación, rectal, transdérmica o administración tópica. Igualmente, dependiendo de la vía prevista, la composición puede ser en forma sólida, líquida, o semi sólida, y todas ellas están englobadas dentro del ámbito de la invención presente.

Los excipientes adecuados para utilizarse en la composición farmacéutica, así como sus métodos de preparación varían dependiendo de la forma y vía de administración pretendida.

25

Las composiciones sólidas para uso oral incluyen, por ejemplo, tabletas, cápsulas, y granulados. Pueden contener excipientes tales como, por ejemplo, antiaglomerantes, aglutinantes, diluyentes, agentes de desintegración, agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes y agentes saborizantes. Las tabletas se pueden recubrir con diversos agentes de recubrimiento. Las cápsulas pueden ser ya sea cápsulas duras o cápsulas suaves como se conocen en la materia.

30

Las formas líquidas para administración oral son emulsiones, soluciones, suspensiones y jarabes y pueden incorporar diversos excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, tales como un vehículo líquido, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes tamponantes, agentes conservantes, y diluyentes.

35

Las preparaciones inyectables incluyen soluciones estériles, suspensiones o emulsiones en disolventes no acuosos o acuosos tales como propilenglicol, polietilenglicol o aceite vegetal, y pueden ser administrados por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.

40

Las composiciones para administración rectal pueden ser en forma de supositorios, por ejemplo en una base aceitosa. Pueden contener otros excipientes tales como adsorbentes, agentes surfactantes, antioxidantes, colorantes y conservantes.

Las composiciones para administración tópica pueden ser en forma de cremas, geles, pomadas o pastas, por ejemplo. Pueden contener excipientes tales como agentes emulsionantes, agentes de aumento de viscosidad, conservantes, antioxidantes y agentes estabilizantes.

45

En cada caso, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse utilizando métodos estándar que son bien conocidos por un experto en la materia tales como los descritos en los manuales de tecnología farmacéutica, por ejemplo el libro *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>a</sup> edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 [ISBN: 0-683-306472].

50

También los excipientes y/o portadores para utilizarse en dichas composiciones son bien conocidos, según lo establecido por ejemplo, en el libro R.C.Rowe, P.J.Sheskey y M.E.Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6<sup>a</sup> edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2009 [ISBN: 978 0 85369 792 3].

55

Tales composiciones contienen típicamente de 1 a 40% en peso del compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo, el resto de la composición siendo portadores y/o excipientes farmacéuticos.

60

Proceso para la preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los métodos descritos en este documento, o usando métodos similares. Se apreciará que aunque algunas condiciones preferidas se divulgan en este documento para llevar a cabo los procesos, tales como temperatura, reactivos, o disolventes, por ejemplo, será cuestión de rutina para los expertos en la materia ajustar tales condiciones a cada caso particular para lograr resultados optimizados.

5

Además, como es bien conocidos por un experto en la materia, el uso de grupos de protección convencionales puede ser necesario para prevenir no reacciones deseadas de algunos grupos lábiles o reactivos. La elección de un grupo de protección adecuado para un determinado grupo funcional así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección de varios grupos funcionales es bien conocida en la materia. Por ejemplo, numerosos

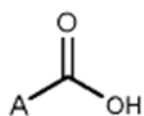
10

grupos de protección, y su introducción y remoción, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", Tercera Edition, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias ahí citadas.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que

15

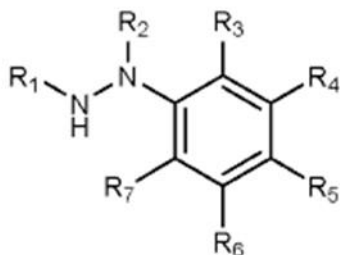
comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (II).



(II)

con un compuesto de la fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

20

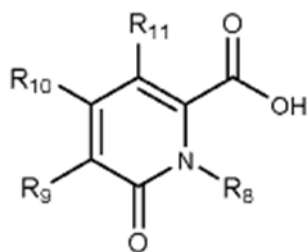


(III)

en donde A y R<sub>1</sub> a R<sub>13</sub> tienen el mismo significado como se define anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula (I).

25

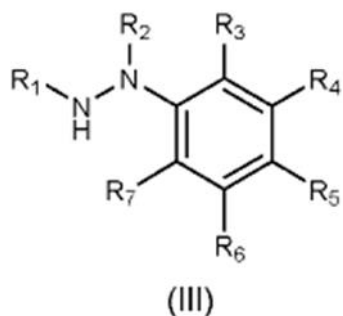
Otra modalidad se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente

(II<sub>a</sub>)

30

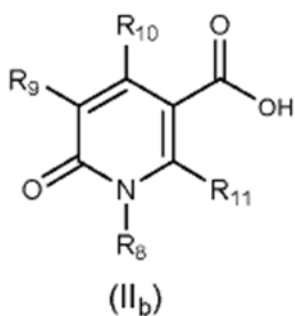
aceptable del mismo, en donde A es A<sub>1</sub>, que comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (II<sub>a</sub>)

con un compuesto de la fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

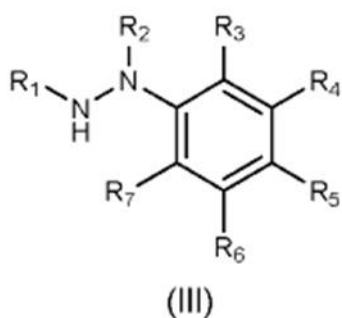


5 en donde R<sub>1</sub> a R<sub>13</sub> tienen el mismo significado como se define anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula (I).

Otra modalidad se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es A<sub>2</sub>, que comprende  
10 reaccionar un compuesto de la fórmula (II<sub>b</sub>)

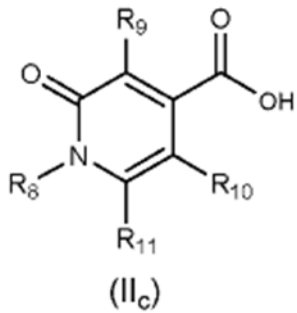


15 con un compuesto de la fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

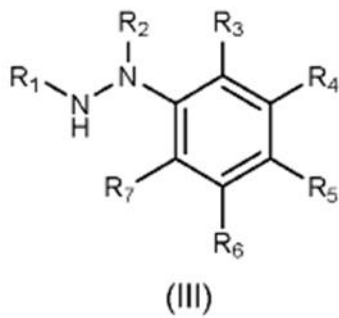


en donde R<sub>1</sub> a R<sub>13</sub> tienen el mismo significado como se define anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula (I).

20 Otra modalidad se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es A<sub>3</sub>, que comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (II<sub>c</sub>)



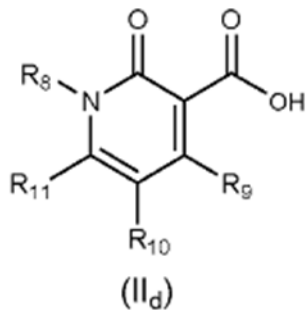
con un compuesto de la fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



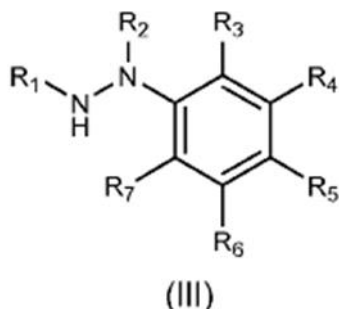
5

en donde R<sub>1</sub> a R<sub>13</sub> tienen el mismo significado como se define anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula (I).

Otra modalidad se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es A<sub>4</sub>, que comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (II<sub>d</sub>)



15 con un compuesto de la fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde R<sub>1</sub> a R<sub>13</sub> tienen el mismo significado como se define anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula (I).

5

La reacción de acoplamiento, tal como se define en las modalidades anteriores, preferiblemente es realizada en presencia de un agente de acoplamiento, tal como son bien conocidos por un experto en química medicinal. Por ejemplo, se pueden usar los siguientes agentes de acoplamiento: clorhidrato de etilo-(*N,N'*-dimetiloamino)propilcarbodiimida (también conocido como EDCI.HCl), o (1-[bis(dimetiloamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato) (también conocido como HATU).

10

Los compuestos (II) y (III) también son reaccionados adecuadamente en presencia de un agente de acoplamiento y en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen *N,N*-diisopropiletiloamina (DIPEA), trietiloamina (Et<sub>3</sub>N), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o mezclas de las mismas.

15

La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o dicloroetano; éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter o diisopropil éter; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; cetonas tales como acetona, metilo etilo cetona o dietilo cetona; alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, *isopropanol* o *n*-butanol; y también dimetiloformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), o mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es diclorometano.

20

Un método preferido para llevar a cabo el acoplamiento del compuesto (II) (ya sea o II<sub>a</sub>, II<sub>b</sub>, II<sub>c</sub> o II<sub>d</sub>) con el compuesto (III), como se definen anteriormente, consiste en utilizar el agente de acoplamiento EDCI.HCl, y una mezcla de bases de Et<sub>3</sub>N y DMAP. Esta reacción puede llevarse a cabo en diclorometano seco, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno.

25

Otro método preferido para llevar a cabo esta reacción de acoplamiento implica utilizar el agente de acoplamiento HATU usando DIPEA como base. Esta reacción puede llevarse a cabo en diclorometano seco, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno.

30

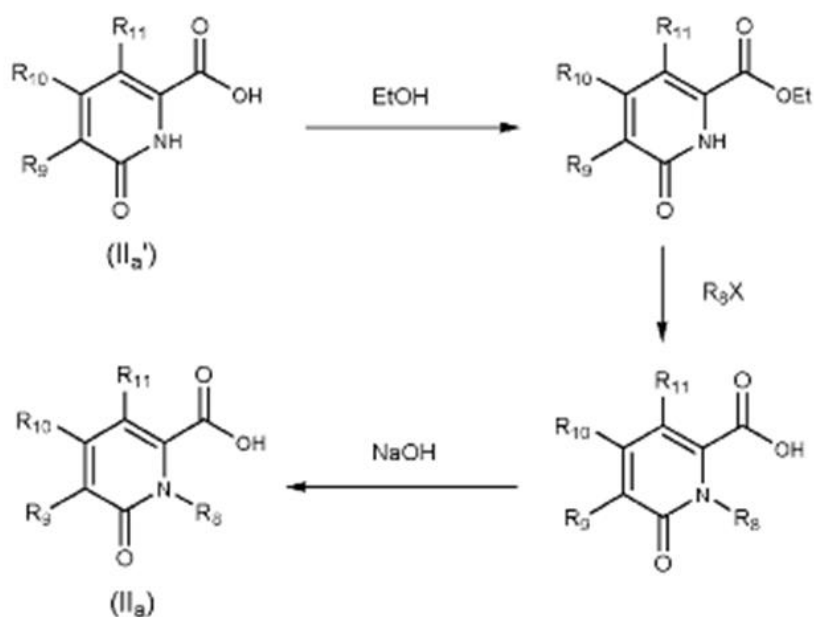
Otro método preferido para llevar a cabo esta reacción de acoplamiento implica utilizar el agente de acoplamiento EDCI.HCl usando DIPEA como base, y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como adyuvante de acoplamiento. Esta reacción puede llevarse a cabo en diclorometano seco, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno.

35

Los compuestos de la fórmula (II) están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar utilizando métodos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, un método adecuado para la preparación de un compuesto de la fórmula (II<sub>a</sub>) de un compuesto de la fórmula (II<sub>a'</sub>) está representado en el esquema 1.

40



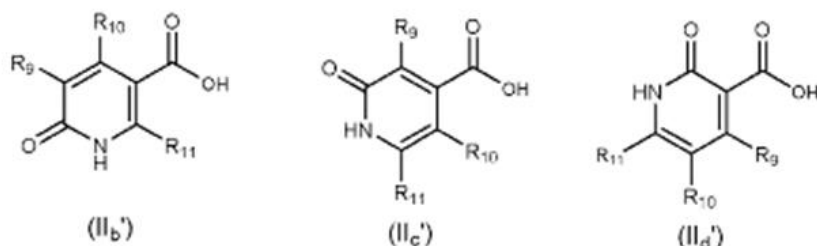


ESQUEMA 1

5 Por lo tanto, el grupo de ácido carboxílico del compuesto (II<sub>a'</sub>) primero es protegido en forma de éster (éster de etilo), que es además reaccionado con compuesto R<sub>8</sub>X, en donde X es un grupo de salida, y posteriormente el éster de etilo es hidrolizado con una base, típicamente con NaOH, para obtener el compuesto (II<sub>a</sub>), en donde R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> R y<sub>11</sub> tienen el mismo significado que el divulgado anteriormente en relación a los compuestos de la fórmula (I).

10 Los grupos de salida adecuados son bien conocidos en la materia, por ejemplo, Cl, Br, I, tosilato, o mesilato.

De manera análoga, los compuestos de la fórmula (II<sub>b</sub>), (II<sub>c</sub>) y (II<sub>d</sub>) pueden obtenerse de los compuestos equivalentes (II<sub>b'</sub>), (II<sub>c'</sub>) y (II<sub>d'</sub>):



15

Los compuestos (II') y (III) están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar utilizando métodos convencionales conocidos por un experto en la materia.

20

Los siguientes ejemplos se proporcionan a manera de ilustración y no deberán interpretarse como limitantes de la presente invención.

Ejemplos

25

Métodos Generales

Las reacciones sensibles a la humedad y el oxígeno se realizaron en material de vidrio seco (matraces de Schlenk sellados con tabiques de goma) bajo nitrógeno.

30

*Disolventes:*

Todos los disolventes utilizados fueron de calidad de grado analítico y si no se menciona lo contrario, se utilizó agua desmineralizada.

5 Los disolventes libres de agua fueron destilados frescamente bajo atmósfera de N<sub>2</sub> antes de su uso.

- Tetrahidrofurano (THF) de cetilo de benzofenona sódica,
- Metanol de metanolato de magnesio,
- Diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) de hidruro de calcio.

10

Los disolventes HPLC fueron de calidad de grado gradiente y se utilizó agua doble destilada. Todos los eluyentes se desgasificaron por sonicación antes de su uso.

*Cromatografía en columna Flash (fc)*

15

La cromatografía en columna Flash (fc) se llevó a cabo con gel de sílice (100 – 200 μm) (Spectrochem) como fase estacionaria. Se utilizó aire comprimido para empujar el disolvente a través de la columna.

*Método de HPLC*

20

Modelo: Módulo de separación Waters 2695

Columna: Waters XTerra<sup>®</sup> MS C18 (5 μm)

25 Columna de 2.1 x 250 mm

Disolvente: A: acetonitrilo con 0.05% v/v de ácido fórmico.  
B: agua con 0.05% v/v de ácido fórmico.

30 Gradiente:

tiempo [min.]	disolvente A [%]	disolvente B [%]
0.0	5.0	95.0
3.0	5.0	95.0
10.0	100.0	0.0
15.0	100.0	0.0
17.0	5.0	95.0
18.0	5.0	95.0

Velocidad de flujo: 0.30 mL/min

35

Inyección: Volumen: 2.0 μL

Longitud de onda: 210 – 240 nm

40 Línea de referencia cero automático: 0.0 min

Cálculo: usar sustracción de espacios blancos de la misma serie

Integración: manual

45

Método de cálculo: % de área

Todos los métodos de HPLC se realizaron a temperatura ambiente.

*Espectrometría de masas*

5 Se registraron los espectros de masas con un espectrómetro de masas Micromass Quatro *micro*<sup>TM</sup> API. Debido a que todas las muestras se midieron en modo de iones negativos y positivos, todos los fragmentos especificados muestran carga de iones positivos o radicales. Se proporcionan las relaciones masa-a-carga *m/z* las intensidades de señal relativas [%] de iones.

10 *Espectroscopia de RMN*

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz) y <sup>13</sup>C RMN se registraron en un *Brucker UltraShield* (500 MHz), funcionando a 23°C. Los cambios químicos δ se reportan en partes por millón (ppm) contra el compuesto de referencia tetrametilsilano y se calculan usando el cambio químico de la señal del disolvente no deuterado.

15 Abreviaturas para las multiplicidades de señales:

s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes etc.

**Ejemplo 1: ácido 1-Metilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-(4-fluoro-fenilo)-hidrazida**

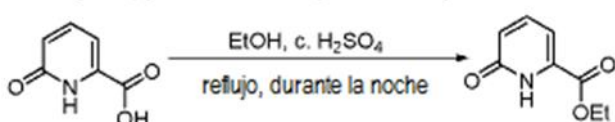
20 620 mg (3.7 mmol, 1 equiv.) de ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico se disolvieron en 5 mL de diclorometano seco y a éste DIPEA (3 equiv.) y HATU (1 equiv.) se añadieron. Después de 10 min de agitación a 0 °C, clorhidrato de (4-fluorofenilo)-hidrazina (1.5 equiv.) se añadió. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de terminar la reacción, se retiró el disolvente y el residuo se lavó con salmuera (dos veces, 5 mL) y se extrajo con diclorometano (tres veces, 10mL). La fase orgánica recolectada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 200 mg de compuesto base puro (19%).

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.4 (s, 3H), 4.39 – 4.44 (m, 2H), 6.49 – 6.50 (m, 1H), 6.55 – 6.57 (m, 1H), 6.82 – 6.85 (m, 2H), 7.02 – 7.06 (m, 2H), 7.48 – 7.50 (m, 1H), 10.62 (s, 1H); No se observó señal de un protón NH; LC-MS: 30 262.2 (M+H); Pureza (HPLC): 94.44 %

**Ejemplo 2: ácido 1-Etilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-(4-fluoro-fenilo)-hidrazida**

*Paso 1: Éster etílico de ácido 6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico*

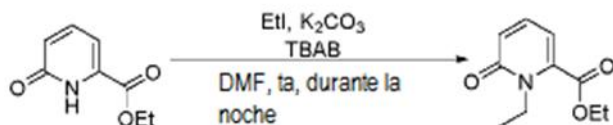
35



850 mg (6.11 mmol) de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico se disolvió en 14 mL de etanol seco y a éste 0.75 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado se añadió lentamente bajo condiciones congeladas. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. Solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> se añadió a la mezcla de reacción hasta que el pH de la solución fue de 8. Después se extrajo con diclorometano (tres veces, 15 mL) y La fase orgánica recolectada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, concentrada bajo vacío, arrojando 800 mg (78%) de compuesto base crudo. LC-MS: 168.2 (M + H).

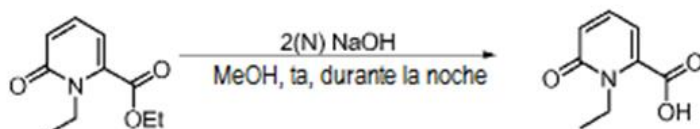
45

*Paso 2: Éster etílico de ácido 1-Etilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico*



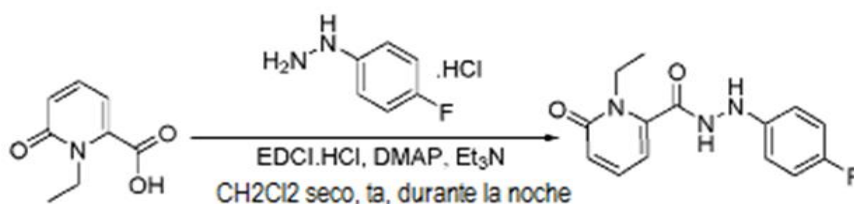
A una solución agitada de 500 mg (2.99 mmol) del éster etílico de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico obtenido en el Paso 1, en 6 mL de DMF seco, 1.03 g (7.48 mmol) de  $K_2CO_3$  y 96.4 mg (0.299 mmol) de cloruro de tetra n-butilamonio (TBAB) se añadieron. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a éste 0.48 mL (5.98 mmol) de yoduro de etilo se añadió. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (tres veces, 15 mL). La capa orgánica recolectada se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y concentrada bajo vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (4% acetato de etilo en hexano) para arrojar 255 mg (44%) de compuesto base. LC-MS: 196.2 (M+H).

10 Paso 3: ácido 1-Etilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico



250 mg (1.28 mmol) de éster etílico de ácido 1-etilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico obtenido en el Paso 2 se disolvió en 8 mL de metanol y a éste 4 mL solución acuosa de NaOH a 2(N) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y al residuo solución de HCl a 2(N) se añadió hasta que el pH de la mezcla de reacción se convirtió en 2. La mezcla resultante se extrajo con 10% metanol en diclorometano. La capa orgánica recolectada se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y concentrada bajo vacío para arrojar 126 mg de compuesto base. LC-MS: 168.2 (M+H)

Paso 4: ácido 1-Etilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida



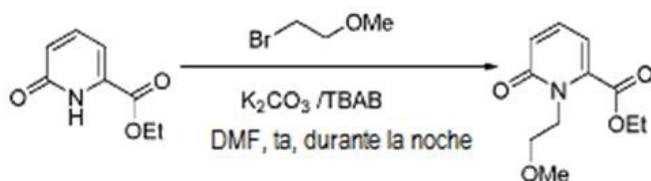
125 mg (0.77 mmol, 1 equiv.) de ácido 1-etilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico obtenido en el Paso 3 se disolvió en 7 mL de diclorometano seco y a éste  $Et_3N$  (3 equiv.), EDCI.HCl (2 equiv.) y DMAP (1 equiv.) se añadieron. Después de 10 min de agitación a 0 °C, clorhidrato de (4-fluorofenilo)-hidrazina (1.5 equiv.) se añadió. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de terminar la reacción, se retiró el disolvente y el residuo se lavó con salmuera (dos veces, 5 mL) y se extrajo con diclorometano (tres veces, 10mL). La fase orgánica recolectada se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 22 mg de compuesto base puro (10%).

$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.44 – 1.47 (m, 3H), 4.39 – 4.44 (m, 2H), 6.88 – 6.91 (m, 2H), 6.93 – 6.97 (m, 32H), 7.72 – 7.77 (m, 2H), 9.30 (s, 1H); No se observó señal de

un protón; LC-MS: 276.3 (M+H); Pureza (HPLC): 94.40%.

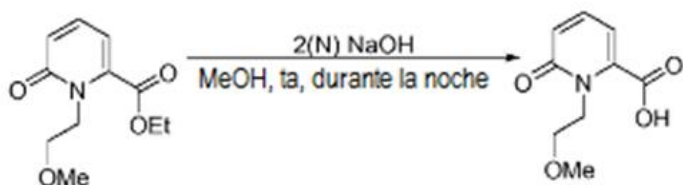
40 Ejemplo 3: ácido 1-(2-metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida

Paso 1: Éster etílico de ácido 1-(2-metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico



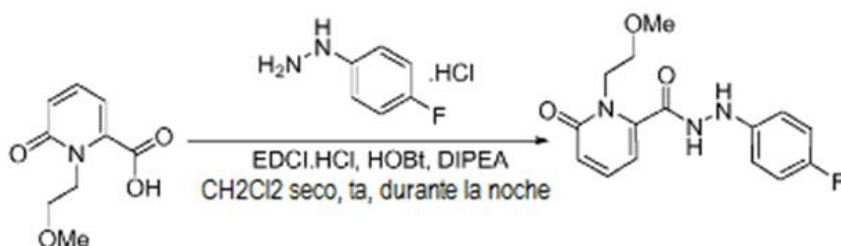
A una solución agitada de 200 mg (1.19 mmol) de éster etílico de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico (preparado como en Paso 1 de Ejemplo 1) en 6 mL de DMF seco, 330 mg (2.39 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 39 mg (0.119 mmol) de TBAB se añadieron. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y a éste 0.22 mL (2.39 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano se añadieron. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (tres veces, 15 mL). La capa orgánica recolectada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentrada bajo vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (4% acetato de etilo en hexano) para arrojar 65 mg (24%) de compuesto base. LC-MS: 226.4(M+H).

Paso 2: ácido 1-(2-metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico



65 mg (0.288 mmol) de éster etílico de ácido 1-(2-metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico obtenido en el Paso 1 se disolvió en 2 mL de metanol y a éste 1 mL solución acuosa de NaOH a 2(N) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y al residuo solución de HCl a 2(N) se añadió hasta que el pH de la mezcla de reacción se convirtió en 2. La mezcla resultante se extrajo con 10% metanol en diclorometano. La capa orgánica recolectada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y concentrada bajo vacío para arrojar 53 mg de compuesto base. LC-MS: 198.3 (M+H)

Paso 3: ácido 1-(2-Metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida



52 mg (0.263 mmol, 1 equiv.) de ácido 1-(2-metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico obtenido en el Paso 3 se disolvieron en 5 mL de diclorometano seco y a éste DIPEA (3 equiv.), EDCI.HCl (1.3 equiv) y HOBT (1 equiv.) se añadieron. Después de 10 min de agitación a  $0^\circ\text{C}$ , clorhidrato de (4-fluorofenilo)-hidrazina (1.5 equiv.) se añadió. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de terminar la reacción, se retiró el disolvente y el residuo se lavó con salmuera (dos veces, 5 mL) y se extrajo con diclorometano (tres veces, 10mL). La fase orgánica recolectada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener 22.8 mg de compuesto base puro (19%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.42 (s, 3H), 3.78 – 3.80 (m, 2H), 4.37 – 4.39 (m, 2H), 6.44 – 6.46 (m, 1H), 6.68 – 6.70 (m, 1H), 6.89 – 6.92 (m, 2H), 6.97 – 7.05 (m, 2H), 7.35 – 7.38 (m, 1H), 8.76 (s, 1H); LC-MS: 306.5 (M+H); Pureza (HPLC): 97.97%.

5 **Ejemplo 4: ácido 1-Difluorometilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

El compuesto base se preparó por el acoplamiento de ácido 1-difluorometilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico con clorhidrato de (4-fluorofenilo)-hidrazina, usando EDCI.HCl,  $\text{Et}_3\text{N}$  y DMAP, según un método análogo tal como se describió en Paso 4 de Ejemplo 2, usando las mismas condiciones de disolventes, reacción y purificación, para obtener compuesto base (25%). LC-MS: 296.3 (M-H); Pureza (HPLC): 96.6%.

10

**Ejemplo 5: ácido 1-Bencilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

El compuesto base se preparó por el acoplamiento de ácido 1-bencilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico con clorhidrato de (4-fluorofenilo)-hidrazina, usando HATU y DIPEA, según un método análogo tal como se describió en Ejemplo 1, usando las mismas condiciones de disolventes, reacción y purificación, para obtener compuesto base

15 (15%). LC-MS: 338.0 (M+H); Pureza (HPLC): 95.3%.

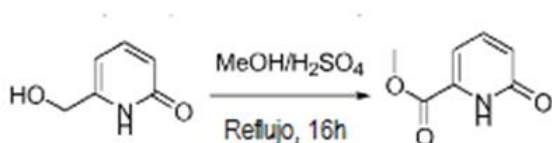
**Ejemplo 6: ácido 1-Ciclopropilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

El compuesto base se preparó por el acoplamiento de ácido 1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico con clorhidrato de (4-fluorofenilo)-hidrazina, usando HATU y DIPEA, según un método análogo tal como se describió en

20 Ejemplo 1, usando las mismas condiciones de disolventes, reacción y purificación, para obtener compuesto base (19%). LC-MS: 303.1 (M+H); Pureza (HPLC): 96.6%.

**Ejemplo 7: ácido 1-(Prop-2-in-1-ilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

25 *Paso 1: Metilo 6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato*

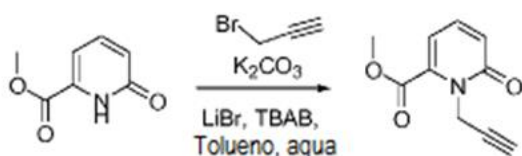


30 Ácido sulfúrico concentrado (0.9 mL) se añadió lentamente a una solución agitada de ácido 6-hidroxipicolínico (1 g, 7.194 mmol) en metanol (15 mL), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 10 h. El exceso de metanol se evaporó bajo presión reducida y 10% solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  se añadió lentamente hasta pH 7-8. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL) y 5% metanol en diclorometano (2x25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró para dar 800 mg (72% rendimiento) del compuesto base como sólido blanco.

35

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.47 (1H, dd,  $J=9.04$  Hz, 6.88 Hz), 6.98 (1H d,  $J=6.68$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 3.97 (3H, s).

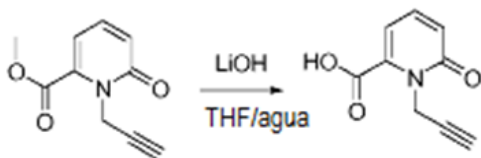
40 *Paso 2: Metilo 6-oxo-1-(prop-2-in-1-ilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato*



45 Carbonato de potasio (900 mg, 6.511 mmol), bromuro de litio (560 mg, 6.511 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0.1 mg, 0.310 mmol) y bromuro de propargilo (580 mg, 4.901 mmol) se añadieron a una solución agitada de metilo 6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (500 mg, 3.267 mmol) en una mezcla de agua (0.2 mL) y tolueno (8.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a  $80^\circ\text{C}$  por 20 min. El residuo inorgánico se retiró por filtración sobre una almohadilla de Celite y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200) para arrojar 150 mg (24% rendimiento) del compuesto base como sólido amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.29 (1H, m), 6.82 (1H d,  $J=5.84$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=7.96$  Hz), 5.21 (2H, d,  $J=1.44$  Hz), 3.95 (3H, s).

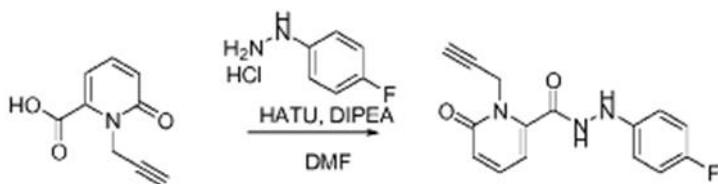
5 **Paso 3: ácido 6-Oxo-1-(prop-2-in-1-ilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico**



Monohidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1.428 mmol) se añadió a  $0^\circ\text{C}$  a una solución agitada de metilo 6-oxo-1-(prop-2-in-1-ilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (150 mg, 0.784 mmol) en THF (1.95 mL) y agua (0.6 mL). Después de agitarse por 10 min. a la misma temperatura, se retiró el disolvente bajo presión reducida y el residuo se volvió a disolver en agua. El pH de la solución se ajustó a 4-5 usando 1N HCl. El sólido resultante se filtró y secó para obtener 100 mg (76% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 14.16 (1H, bs), 7.48 (1H, t,  $J=8.72$  Hz), 6.82 (1H d,  $J=6.56$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 5.05 (2H, s), 3.2 (1H, s).

**Paso 4: ácido 1-(Prop-2-in-1-ilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**



20

DIPEA (0.3 mL, 1.693 mmol), clorhidrato de 4-fluorofenilohidrazina (120 mg, 0.615 mmol) y HATU (320 mg, 0.842 mmol) se añadieron a  $0^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 6-oxo-1-(prop-2-in-1-ilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (100 mg, 0.564 mmol) en DMF (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se mitigó con agua helada (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por TLC preparativa para arrojar 30 mg del compuesto base como sólido amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.73 (1H, d,  $J=2.88$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=2.88$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=9.24$  Hz, 6.76 Hz), 7.0 (2H, t,  $J=8.84$  Hz), 6.89-6.81 (2H, m), 6.62-6.57 (2H, m), 4.91 (2H, d,  $J=2.28$  Hz), 3.3 (1H, s); LC-MS,  $m/z$ , [m-H]: 284.

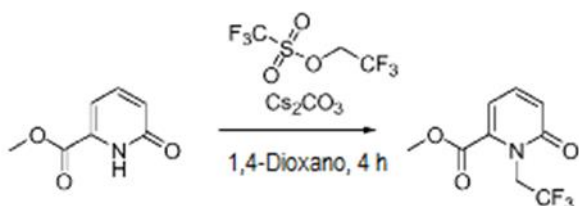
**Ejemplo 8: ácido 6-Oxo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

35 **Paso 1: Metilo 6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato**

Este compuesto fue preparado como se describe en Paso 1 de Ejemplo 7.

**Paso 2: Metilo 6-oxo-1-(2, 2, 2-trifluoroetilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato**

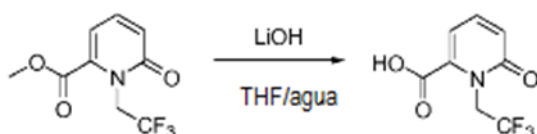
40



Trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1.8 g, 7.843 mmol) se añadió a una suspensión agitada de metilo 6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (600 mg, 3.92 mmol) y carbonato de cesio (2.54 g, 7.843 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C por 4 h. Los sólidos inorgánicos se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua (20 mL), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para arrojar 280 mg (30% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino. La estructura del producto fue además confirmada por experimento de NOE (datos no mostrados).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35 (1H, q, J=6.88 Hz), 6.88 (1H, dd, J=1.28 Hz, 6.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J=1.24 Hz, J=9.32 Hz), 5.4 (2H, q, J= 8.62 Hz), 3.91 (3H, s).

Paso 3: ácido 6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico

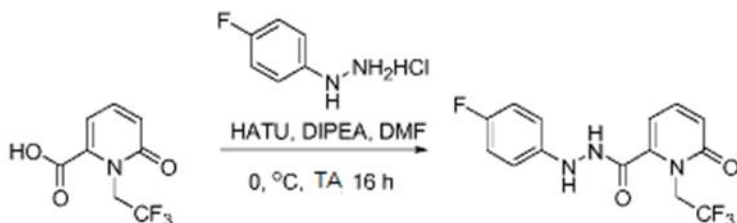


15

Monohidrato de hidróxido de litio (110 mg, 1.428 mmol) se añadió a 0°C a una solución agitada de metilo 6-oxo-1-(2,2,2-trifluorometilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (310 mg, 1.319 mmol) en THF (12 mL) y agua (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Después de terminar la reacción, THF se evaporó, el residuo se diluyó con agua (5 mL) y el pH se ajustó a 4-5 usando 1N HCl. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para arrojar 250 mg (85% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14.1(1H, bs), δ 7.5 (1H, q, J=7 Hz), δ 6.9 (1H, d, J=6.72 Hz), δ 6.7 (1H, d, J= 9.2 Hz), δ 5.4 (2H, q, J=9.28 Hz).

Paso 4: ácido 6-Oxo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida



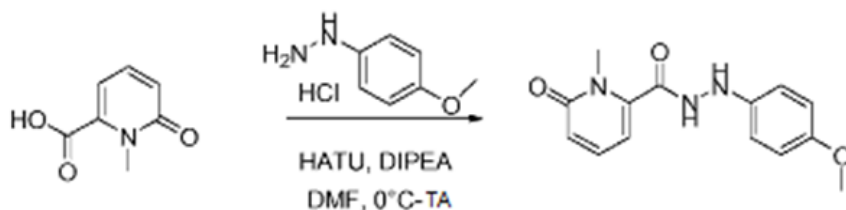
30

DIPEA (0.22 mL, 1.35 mmol) y HATU (258 mg, 0.678 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (100 mg, 0.452 mmol) en DMF (5 mL). Entonces la mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a la misma temperatura, y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (81 mg, 0.497 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h, se mitigó con agua helada (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), solución de salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para arrojar 40 mg (27% rendimiento) del compuesto como un sólido amarillo pálido.

40

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.8 (1H, d, J=2.72 Hz), 8.04 (1H, d, J=2.76 Hz), 7.6 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.0 (2H, t, J=8.8 Hz), 6.84 (2H, q, J=2.04 Hz), 6.74 (2H, dd, J= 18.68 Hz, J=16.72 Hz), 5.16 (2H, q, J=9.35 Hz); LC-MS m/z (M-H): 328.



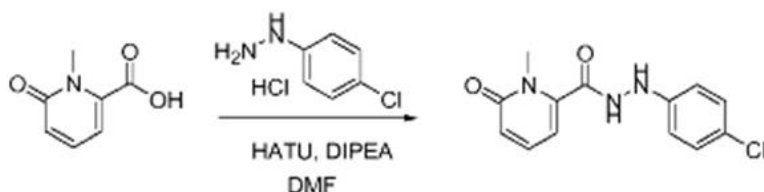
**Ejemplo 9: ácido 1-Metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-metoxifenilo)-hidrazida**

5

DIPEA (0.68 mL, 3.927 mmol), clorhidrato de 4-metoxifenilohidrazina (250 mg, 1.43 mmol) y HATU (740 mg, 1.947 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (200 mg, 1.30 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se mitigió con agua helada (5 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y EtOAc, se formó un sólido y se filtró y secó para obtener 30 mg (8% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.55 (1H, d, J=2.88 Hz), 7.74 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J=9.16, 6.76 Hz), 6.81-6.76 (4H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.12, 0.96 Hz), 6.44 (1H, dd, J=6.64, 1.04 Hz), 3.7 (3H, s), 3.38 (3H, s); LC-MS: m/z, [m+H]: 274.

15

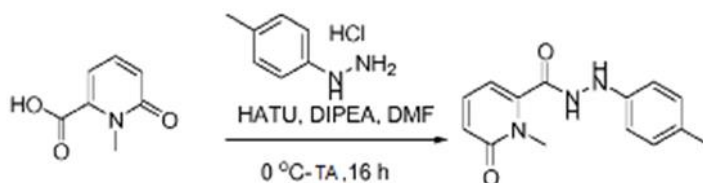
**Ejemplo 10: ácido 1-Metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-clorofenilo)-hidrazida**

20

DIPEA (505 mg, 3.90 mmol), 4-clorofenilo hidrazina HCl (258 mg, 1.42 mmol) y HATU (744 mg, 1.98 mmol) se añadieron a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (200 mg, 1.307 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h, se mitigió con agua helada (15 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para dar 100 mg (27% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.62 (s, 1H), δ 8.24 (s, 1H), δ 7.50-7.46 (m, 1H), δ 7.20 (d, J= 8.52 Hz, 2H), δ 6.81(d, J= 8.6 Hz, 2H), δ 6.55-6.47 (m, 2H), δ 3.38 (s, 3H); LC-MS m/z (M+H): 278.16.

30

**Ejemplo 11: ácido 1-Metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-metilfenilo)-hidrazida**

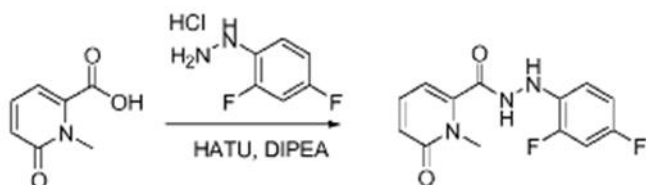
35

DIPEA (0.85 mL, 4.891 mmol), ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (250 mg, 1.633 mmol) y HATU (930 mg, 2.447 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de HCl de 4-metilfenilohidrazina (284 mg, 1.790 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h, se mitigió con agua helada (5 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para arrojar 26 mg (6% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

40

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.54 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H), δ 7.47 (t, 1H, J=7.16 Hz), δ 6.99 (d, 2H, J=7.72 Hz), 6.72 (d, 2H, J=7.92 Hz), 6.52 (d, 1H, J=9 Hz), 6.45 (d, 1H, J=6.36 Hz), 3.38 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); LC-MS m/z (M+H): 258.2.

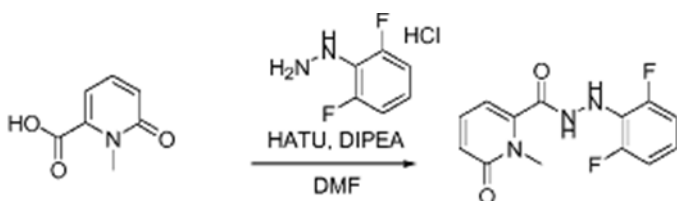
5 **Ejemplo 12: ácido 1-Metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(2,4-difluorofenilo)-hidrazida**



DIPEA (0.52 mL, 2.938 mmol), clorhidrato de (2,4-difluorofenilo)hidrazina (194 mg, 1.077 mmol) y HATU (558.3 mg, 1.469 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (150 mg, 0.979 mmol) en DMF (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se mitigó con agua helada (5 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) para arrojar 35 mg (12% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.62 (bs, 1H), 7.92 (bs, 1H), δ 7.49-7.46 (dd, 1H, J= 6.76 Hz, J= 9.16 Hz), δ 7.2-7.15 (m, 2H), 6.92 (t, 1H, J= 5.3 Hz), 6.55-6.45 (m, 2H), 3.4 (s, 3H); LC-MS m/z (M-H): 278.

20 **Ejemplo 13: ácido 1-Metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(2,6-difluorofenilo)-hidrazida**

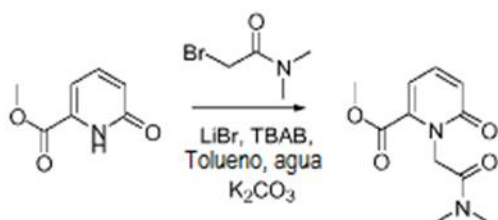


DIPEA (0.85 mL, 4.891 mmol), ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (250 mg, 1.633 mmol) y HATU (930 mg, 2.447 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de HCl de 2,6-difluorofenilhidrazina (324 mg, 1.794 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h, se mitigó con agua helada (5 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para arrojar 31 mg (~7% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.8 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), δ 7.45 (s, 1H), δ 7.00 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.52 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.33 (d, 3H); LC-MS m/z (M+H): 280.

35 **Ejemplo 14: ácido 1-(2-(Dimetiloamino)-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

*Paso 1: Metilo 1-(2-(dimetiloamino)-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato*

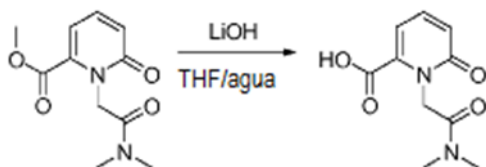


40 Agua (0.2 mL), carbonato de potasio (1.26 g, 9.09 mmol), bromuro de litio (794 mg, 9.14 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (147.40 mg, 0.457 mmol) y Bromoacetamida de N,N-dimetilo (1.06 g, 6.38 mmol) se añadieron a

una solución agitada de metilo 6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (700 mg, 4.57 mmol) en tolueno (23 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo por 1 h. El progreso de la reacción fue monitoreado por TLC. La mezcla de reacción se filtró mediante almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (10 mL), el filtrado se concentró bajo presión reducida para arrojar compuesto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200), para obtener 600 mg (55% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.7 (2H, t, 4.04 Hz), δ 7.1 (1H, t, J=4.56 Hz), δ 5.1 (2H, s), δ 3.9 (3H, s), δ 3.1 (3H, s), δ 3.0 (3H, s).

Paso 2: ácido 1-(2-(Dimetiloamino)-2-oxoetilo)-6-oxo-1, 6-dihidropiridina-2-carboxílico

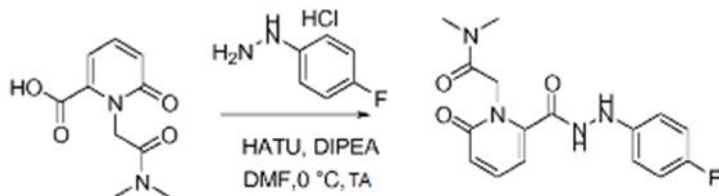
10



Hidróxido de litio (211 mg, 5.02 mmol) se añadió a 0°C a una solución agitada de metilo 1-(2-dimetiloamino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (600 mg, 2.52 mmol) en THF y agua (6 mL, 3:1), y se agitó a la misma temperatura por 15 min. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (10 mL). El pH de la solución se ajustó a 3 usando HCl acuoso, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 375 mg (66% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.9 (1H, brs), δ 7.9 (1H, m), δ 7.65 (1H, t, J=7.24 Hz), δ 7.1 (1H, t, J=8.16 Hz), δ 5.1 (2H, s), δ 3.0 (3H, s), δ 2.8 (3H, s).

Paso 3: ácido 1-(2-(Dimetiloamino)-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida



25

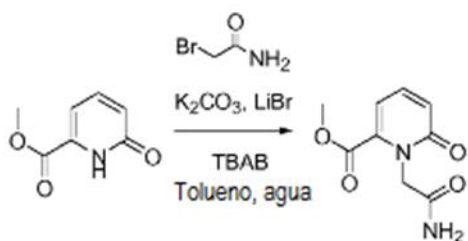
DIPEA (0.460 mL, 2.63 mmol), HATU (509 mg, 1.33 mmol) y clorhidrato de 4-fluorofenilohidrazina (159.6 mg, 0.97 mmol) se añadió a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-(2-dimetiloamino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (200 mg, 0.84 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos, se mitigó con agua helada (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para obtener 35 mg (11% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.3 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=3 Hz), 7.88 (1H, t, J=7.92 Hz), 7.6 (1H, d, J=7.24 Hz), 7.1 (1H, d, J=8.32 Hz), 7.0 (2H, t, J=8.8 Hz), 6.75 (2H, m), 5.3 (2H, s), 3.0 (3H, s), 2.85 (3H, s); LC-MS m/z [m+H] 333.

**Ejemplo 15: ácido 1-(2-Amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

Paso 1: Metilo 1-(2-amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1, 6-dihidropiridina-2-carboxilato

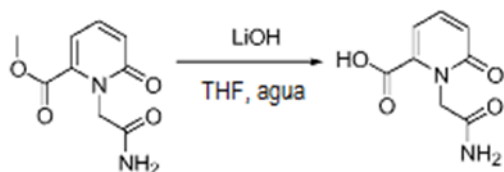
40



Agua (0.2 mL), Carbonato de potasio (1.35 g, 9.74 mmol), bromuro de litio (850 mg, 9.79 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (157.80 mg, 0.489 mmol) y 2-bromoacetamida (1.01 g, 7.34 mmol) se añadió a una solución agitada de metilo 6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (750 mg, 4.90 mmol) en tolueno (23.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo por 6 h. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se filtró mediante almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró bajo presión reducida para arrojar compuesto crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para obtener 180 mg (17% rendimiento) del compuesto base como sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.9 (1H, t, J =7.4 Hz), 7.7 (1H, d, J= 6.76 Hz), 7.5 (1H, s), 7.2 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=7.76 Hz), 4.7 (2H, s), 3.8 (3H, s).

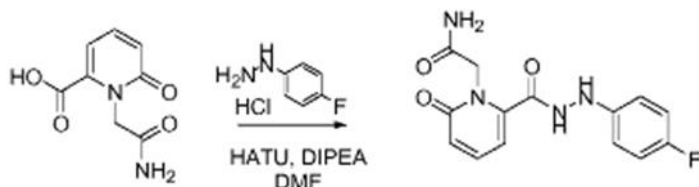
Paso 2: ácido 1-(2-Amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1, 6-dihidropiridina-2-carboxílico



Hidróxido de litio (72 mg 1.74 mmol) se añadió a 0°C a una solución agitada de metilo 1-(2-amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (180 mg, 0.856 mmol) en THF y agua (1.8 mL, 3:1), y la mezcla se agitó por 15 min a la misma temperatura. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (5 mL), se acidificó con HCl diluido (pH=3), el sólido formado se filtró secó para arrojar 75 mg (44% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13 (1H s), 7.9 (1H, t, J=7.96 Hz), 7.65 (1H d, J=7.28 Hz), 7.5 (1H, s), 7.2 (1H, s), 7.1 (1H, d, J=7.72 Hz), 4.9 (1H, s), 4.7 (1H, s).

Paso 3: ácido 1-(2-Amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida



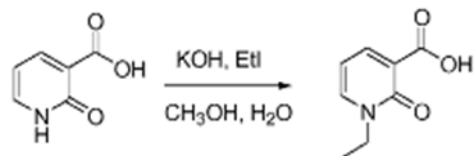
DIPEA (414 mg, 3.20 mmol), HATU (620 mg, 1.63 mmol) y clorhidrato de 4-fluoro fenilohidrazina se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-(2-amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (210 mg, 1.071 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se mitigó con agua helada (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para obtener 35 mg (10% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.3 (1H, s), 7.9 (2H, d,  $J=8.16$  Hz), 7.6 (1H, d,  $J=7.24$ ), 7.5 (1H, s), 7.3 (1H, s) 7.1 (1H, d,  $J=8.28$  Hz), 6.9 (2H, t,  $J=8.84$  Hz), 6.75 (2H, m), 4.9 (2H, s); LC-MS  $m/z$  (M+H): 305.13.

**Ejemplo 16: ácido 1-Etilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

5

Paso 1: ácido 1-Etilo-2-oxo-1, 2-dihidropiridina-3-carboxílico



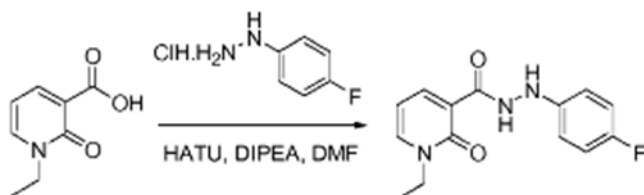
10 Una solución de KOH (1.6 g, 28.76 mmol) en agua (3 mL) se añadió a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido 2-hidroxinicotínico (2 g, 14.38 mmol) en metanol (20 mL). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 min., yoduro de etilo (1.2 mL, 15.82 mmol) se añadió y se continuó la agitación a 70°C por 20 h. El exceso de metanol se evaporó bajo presión reducida y pH de la solución se ajustó a 2-3 usando 1N HCl. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200) para dar 0.8 g (34% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

15

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 14.67 (s, 1H), 8.36 (dd,  $J=7.1$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J=6.4$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H), 4.11 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

20

Paso 2: ácido 1-Etilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida



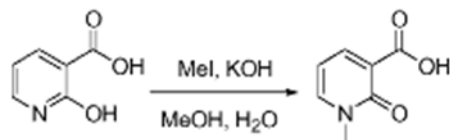
25 DIPEA (0.3 mL, 1.79 mmol), clorhidrato de 4-fluorofenilohidrazina (107 mg, 0.65 mmol) y HATU (341 mg, 0.88 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-etilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (100 mg, 0.59 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se mitigó con agua helada (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por TLC preparativa para arrojar 50 mg (31% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

30

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.05 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J=7.2$  Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J=6.5$  Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.9 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.55 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H); LC-MS:  $m/z$  276 (M+1).

**Ejemplo 17: ácido 1-Metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

Paso 1 ácido: 1-Metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico



40

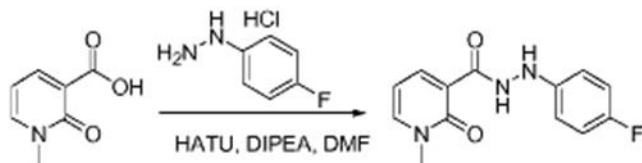
KOH (8 g, 14.37 mmol) y agua (0.15 mL, 0.15 Vol), seguido por MeI (0.67 mL, 10.78 mmol), se añadieron a 0°C a una solución agitada de ácido 2-hidroxinicotínico (1 g, 7.18 mmol) en MeOH (10 mL, 10 Vol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua helada (25 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró bajo presión reducida para arrojar 500 mg (45% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

45

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 14.65 (1H, s), 8.36 (1H, dd, J=7.32 Hz, J=2.0 Hz), 8.24 (1H, dd, J=6.52 Hz, J=2.0 Hz), 6.7 (1H, t, J=7.04 Hz), 3.64 (3H, s).

Paso 2: ácido 1-Metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida

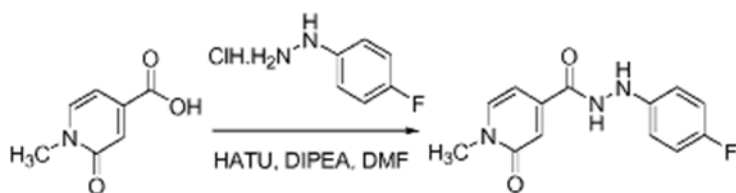
5



DIPEA (0.74 mL, 5.299 mmol), clorhidrato de 4-fluorofenilohidrazina (233 mg, 1.437 mmol) y HATU (745 mg, 1.960 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (200 mg, 1.306 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1x15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por TLC preparativa para arrojar 35 mg (10% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.08 (1H, bs), 8.3 (1H, dd, J=7.28 Hz, J=2.16 Hz), 8.1 (1H, dd, J=6.48 Hz, J=2.12 Hz), 7.98 (1H, bs), 7.0 (2H, m), 6.75 (2H, m), 6.51 (1H, t, J=6.64 Hz), 3.6 (3H, s); LC-MS m/z [m+H]: 262.

**Ejemplo 18: ácido 1-Metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

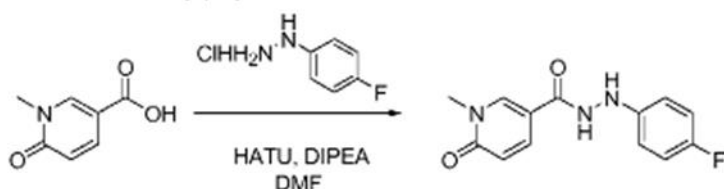


20

DIPEA (0.35 mL, 1.95 mmol), clorhidrato de 4-fluorofenilohidrazina (117 mg, 0.71 mmol) y HATU (372 mg, 0.97 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (100 mg, 0.65 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se mitigó con agua helada (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL), la capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por TLC preparativa para arrojar 40 mg (24% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.46 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.51 (dd, J=6.9 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H); LC-MS: m/z 260 (M-1).

**Ejemplo 19: ácido 1-Metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**



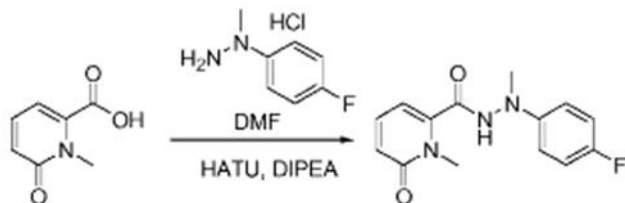
35

DIPEA (210 mg, 1.63 mmol), clorhidrato de 4-fluorofenilohidrazina (132.8 mg, 0.816 mmol) y HATU (310 mg, 0.816 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (100 mg, 0.653 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h, se mitigó con agua helada (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200) para arrojar 50 mg (29% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.87 (dd, J= 9.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 2.56 Hz 1H), 6.96 (t, J= 8.88 Hz, 2H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.42 (d, J= 9.48 Hz 1H), 3.48 (s, 3H); LC-MS m/z (M-H): 260.1.

**Ejemplo 20: ácido 1-Metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-N'-metilo-hidrazida**

5

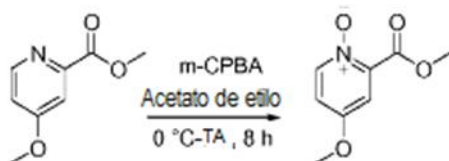


DIPEA (0.85 mL, 4.87 mmol) seguido por HATU (931 mg, 2.45 mmol) y clorhidrato de N-(4-fluorofenilo)-N-metilohidrazina (317 mg, 1.95 mmol) se añadieron a una solución agitada de ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (250 mg, 1.633 mmol) en DMF (3.75 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 min., se mitigó con agua helada (15 mL), y extractado con etiloacetato (3x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200), para obtener 70 mg (15% rendimiento) del compuesto base como un sólido de color beige.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.85 (1H, s), 7.48 (1H, t, J=8.76 Hz) 7.05 (2H, t, J=8.68 Hz), 6.86 (2H, m), 6.55 (2H, m), 3.4 (3H, s), 3.2 (3H, s).

**Ejemplo 21: ácido 4-Metoxi-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**

20 *Paso 1: 4-Metoxi-2-(metoxicarbonilo)piridina 1-óxido*

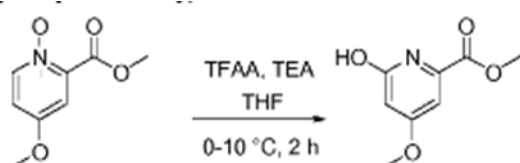


mCPBA (28.37 g, 164.5 mmol) se añadió a 0°C a una solución agitada de metilo-4-metoxipicolinato (5.5 g, 32.89 mmol) en acetato de etilo (110 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 8 h. La mezcla de reacción se mitigó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y la capa de acetato de etilo se separó. La capa acuosa se extrajo con 10% metanol en diclorometano (5x50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para arrojar 3 g (72% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

MS: [M+H] + 184.

30

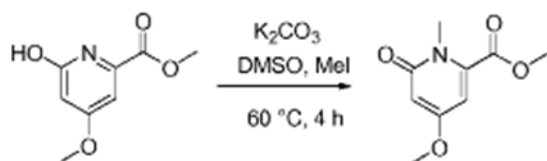
*Paso 2: Metilo 6-hidroxi-4-metoxipicolinato*



TFAA (5.4 mL, 43.71 mmol) y trietiloamina (6 mL, 3 v) se añadieron a 0°C durante un periodo de 15 min a una solución de 4-metoxi-2-(metoxicarbonilo)piridina-1-óxido (2 g, 10.92 mmol) en THF seco (60 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0-10°C por 2 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida; el residuo se disolvió en 100 mL de diclorometano y se lavó con agua (1x25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por (gel de sílice malla 100-200) cromatografía en columna para arrojar 1 g (50% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.16 (1H, bs), 6.60 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=1.72), 3.82 (3H, s), 3.77 (3H, s).

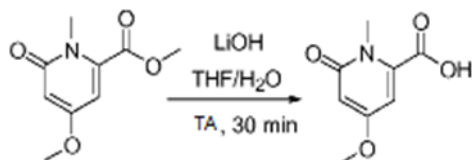
45 *Paso 3: Metilo 4-metoxi-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato*



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750 mg, 5.46 mmol) and yoduro de metilo (0.5 mL, 8.19 mmol) se añadieron a una solución agitada de metilo 6-hidroxi-4-metoxipicolinato (500 mg, 2.73 mmol) en DMSO (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C por 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), solución de salmuera (10 mL) se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para arrojar 250 mg (46% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino. La estructura del compuesto fue adicionalmente confirmada por NOE (datos no mostrados) y experimentos de <sup>13</sup>C RMN.

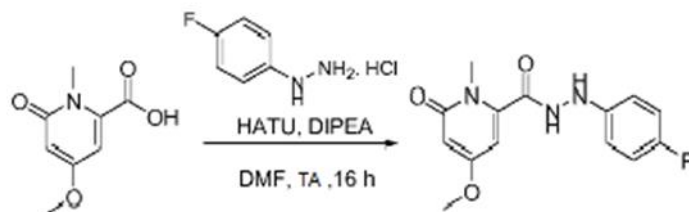
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.52 (1H, d, J=2.52), 6.15 (1H, d, J=2.4Hz), 3.91 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.62 (3H, s); <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.01, 164.41, 162.48, 138.35, 105.62, 99.91, 55.62, 52.99, 32.80.

15 **Paso 4: ácido 4-Metoxi-1-metilo-6-oxo-1, 6-dihidropiridina-2-carboxílico**



Monohidrato de hidróxido de litio (107 mg, 2.53 mmol) se añadió a 0°C a una solución agitada de metilo 4-metoxi-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxilato (250 mg, 1.269 mmol) en THF (9 mL) y agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Después de terminar la reacción, el disolvente fue destilado, el residuo se diluyó con agua (5 mL) y pH se ajustó a 4-5 usando 1N HCl. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida para arrojar 100 mg (43% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino.

**Paso 5: ácido 4-Metoxi-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico N'-(4-fluorofenilo)-hidrazida**



DIPEA (0.3 mL, 1.639 mmol), HATU (311 mg, 0.819 mmol) and clorhidrato de 4-fluorofenilohidrazina (97 mg, 0.601 mmol) se añadieron a 0°C bajo nitrógeno a una solución agitada de ácido 4-metoxi-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (100 mg, 0.546 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h, se mitigó con agua helada (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1x10 mL), solución de salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para arrojar 40 mg (25% rendimiento) del compuesto base como un sólido blanquecino

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.59 (1H, d, J=2.68), 8.01 (1H, d, J=2.72Hz), 7.01 (2H, t, J=8.84Hz), 6.85-6.79 (2H, m), 6.2 (1H, d, J =2.56 Hz), 5.92 (1H, d, J=2.56) , 3.74 (3H, s), 3.28 (3H, s); LC-MS m/z (M-H): 290.

40

#### Ejemplo 22: Actividad Antimicrobiana

Los productos de la presente invención fueron probados para su actividad contra *A. baumannii* así como contra las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Enterococcus*



*faecium* (*E. faecium*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*) y *Escherichia coli* (*E. coli*).

Las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs) fueron determinadas usando un método de dilución de microtitulación estándar, según los procedimientos del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI), en particular según M07-A9: "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Novena Edición".

Brevemente, los compuestos fueron disueltos con sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 12.8 mg/mL. Se realizaron diluciones dobles seriales en DMSO y 1 µl de cada dilución se transfirió a placas de cultivo de microtitulación, seguido por 100 µl de medio de cultivo inoculado para dar una concentración final de microorganismos de  $5 \times 10^5$  unidades de formación de colonia/mL. Las placas se incubaron a 37°C por 24 horas y las MICs se determinaron como la menor concentración de compuesto que inhibió el crecimiento. El medio usado para las determinaciones fue Caldo de Mueller-Hinton ajustado por cationes para todos los microorganismos excepto para *S. pneumoniae* y *E. faecium*, cuyos medios de cultivo fueron complementados con 2.5% de sangre de caballo lisada. Las incubaciones se realizaron a atmósfera de aire excepto para los cultivos de *S. pneumoniae* que se incubaron con atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>.

Los resultados se dan en las Tablas 1-4.

20

TABLA 1

Bacteria	MIC (µg/mL)					
	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6
<i>A. baumannii</i>	0.5	1	<0.25	1	0.25	<0.25
<i>S. aureus</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>S. pneumoniae</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. faecium</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>P. aeruginosa</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>K. pneumoniae</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. aerogenes</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. coli</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128

25

TABLA 2

Bacteria	MIC(µg/ml)					
	Ej. 7	Ej. 8	Ej.9	Ej.10	Ej.11	Ej.12
<i>A. baumannii</i>	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25
<i>S. aureus</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>S. pneumoniae</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. faecium</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>P. aeruginosa</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>K. pneumoniae</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. aerogenes</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. coli</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128

TABLA 3

Bacteria	MIC(µg/ml)					
	Ej. 13	Ej. 14	Ej.15	Ej.16	Ej.17	Ej.18
<i>A. baumannii</i>	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25
<i>S. aureus</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>S. pneumoniae</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. faecium</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>P. aeruginosa</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>K. pneumoniae</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. aerogenes</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. coli</i>	>128	>128	>128	>128	>128	>128

5

TABLA 4

Bacteria	MIC(µg/ml)		
	Ej. 19	Ej. 20	Ej.21
<i>A. baumannii</i>	0.5	64	0.25
<i>S. aureus</i>	>128	>128	>128
<i>S. pneumoniae</i>	>128	>128	>128
<i>E. faecium</i>	>128	>128	>128
<i>P. aeruginosa</i>	>128	>128	>128
<i>K. pneumoniae</i>	>128	>128	>128
<i>E. aerogenes</i>	>128	>128	>128
<i>E. coli</i>	>128	>128	>128

10

15

20

25

Como se muestra en las Tablas 1-4, los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención son antibacterianos altamente eficaces contra *A. baumannii*, con valores MIC de 1 o menos para casi todos los compuestos probados. Sorprendentemente, todos los compuestos mostraron una gran selectividad en la actividad contra *A. baumannii*, debido a que fueron virtualmente inactivos contra las otras bacterias probadas.

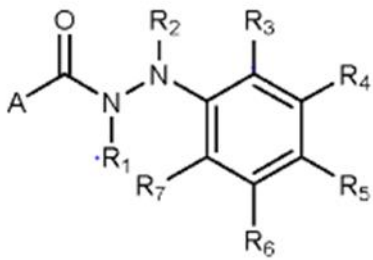
35

40

45

REIVINDICACIONES

5 1.-Un compuesto de la fórmula (I):



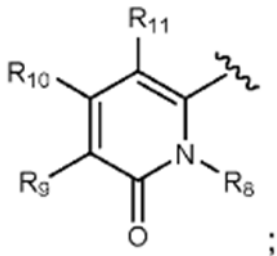
(I)

10

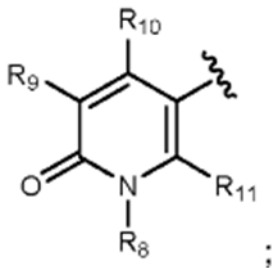
o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es un radical seleccionado de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>;

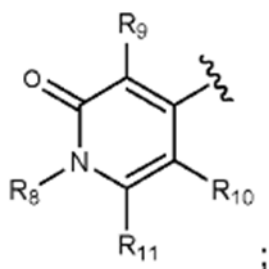
15 A<sub>1</sub> es



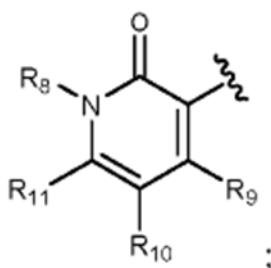
20 A<sub>2</sub> es



A<sub>3</sub> es



A<sub>4</sub> es



5

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; y

cada R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo;

donde el término C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, como grupo o como parte de un grupo, significa un anillo hidrocarburo, monocíclico, no-aromático, que comprende de 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno;

y donde el término Ph significa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno siempre y cuando los siguientes productos sean excluidos:

- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico N'-fenilohidrazida,
- ácido 1-bencilo-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico N'-(2-(trifluorometilo)fenilo)-hidrazida,
- ácido 1-bencilo-4,6-dimetilo-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico N'-fenilo-hidrazida,
- ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico N'-(2,4,6-triclorofenilo)-hidrazida,
- ácido 1-((3-metilofenilo)metilo)-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico N'-(3-(trifluorometilo)fenilo)-hidrazida y
- ácido 1-((2-clorofenilo)metilo)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico N'-fenilo-N'-metilo-hidrazida.

30

2.-Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo.

35 3.-Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es A<sub>1</sub>.

4.-Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo.

5.-Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi.

5 6.-Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>5</sub> se selecciona de halógeno, -OH, C<sub>1-6</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxi, y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno.

7.-Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>2-4</sub>alquinilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>.

8.-Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alcoxi.

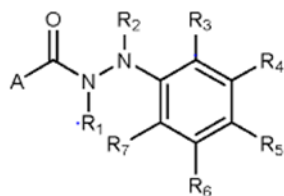
9.-Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo que consiste en:

- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 20 - ácido 1-etilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-(2-metoxietilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-difluorometilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-bencilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-ciclopropilmetilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 25 - ácido 4-metoxi-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-(prop-2-in-1-ilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 5-etilo-1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-metoxifenilo)-hidrazida;
- 30 - ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-clorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-metilofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(2,4-difluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(2,6-difluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-N,N<sup>2</sup>-dimetilo-hidrazida;
- 35 - ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-N<sup>2</sup>-metilo-hidrazida;
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-N-metilo-hidrazida;
- ácido 1-(2-(dimetiloamino)-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-(2-amino-2-oxoetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-etilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- 40 - ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;
- ácido 1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida; y
- ácido 1-metilo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, N<sup>2</sup>-(4-fluorofenilo)-hidrazida;

o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

10.-Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

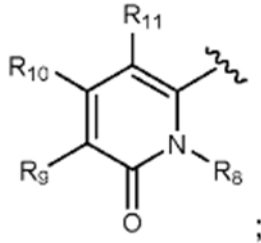
50 o una sal, solvato, isótopo, polimórfico o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

A es un radical seleccionado de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>;

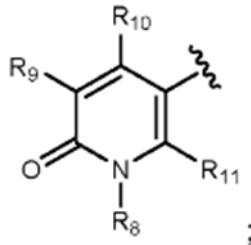
A<sub>1</sub> es

5



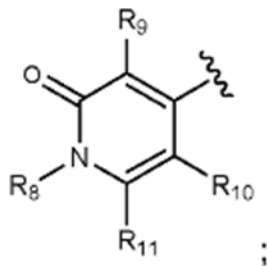
A<sub>2</sub> es

10



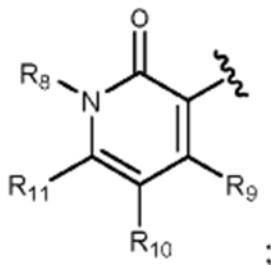
A<sub>3</sub> es

15



A<sub>4</sub> es

20



R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxici<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxici<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-6</sub>alquilo,

25 -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

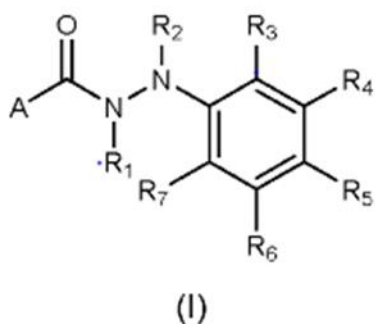
R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>0-4</sub>alquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, 5 -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; y cada R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo;

donde el término C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, como grupo o como parte de un grupo, significa un anillo hidrocarburo, monocíclico, no-aromático, que comprende de 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido 10 por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno; y donde el término Ph significa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno para su uso como un medicamento.

15 11.-Un compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 10, o un solvato, isótopo, polimorfo o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, o en donde el compuesto de la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 9.

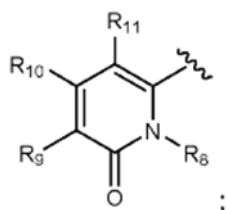
20 12.-Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal, solvato, isótopo, polimorfo, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

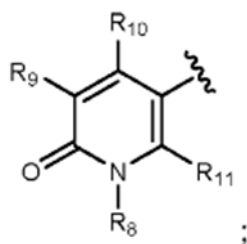
25 A es un radical seleccionado de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>;

A<sub>1</sub> es

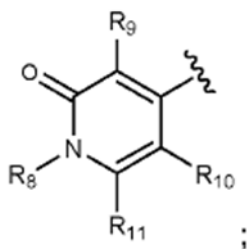


30

A<sub>2</sub> es

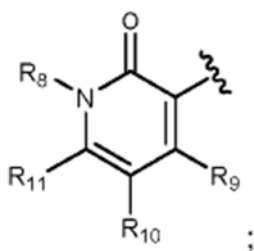


A<sub>3</sub> es



5

A<sub>4</sub> es



10

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxici<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo;

15

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxici<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

20 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxici<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>0-4</sub>alquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxici<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; y

25

cada R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo; donde el término C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, como un grupo o como parte de un grupo, significa un anillo hidrocarburo, monocíclico, no-aromático, que comprende de 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes

30

independientemente seleccionados entre C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno; y donde el término Ph significa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno

para uso como agente antibacteriano, preferiblemente para tratar o prevenir infecciones por *A. baumannii*.

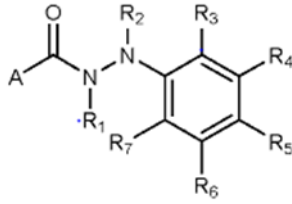
35



13.-Un compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 12, o una sal, solvato, isótopo, polimorfo, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, o en donde el compuesto de la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 9.

5

14.-Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I):



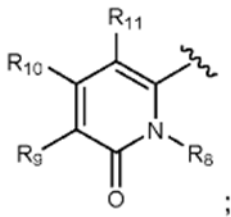
(I)

10

o una sal, solvato, isótopo, polimorfo, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

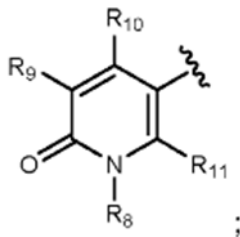
A es un radical seleccionado de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub>;

15 A<sub>1</sub> es

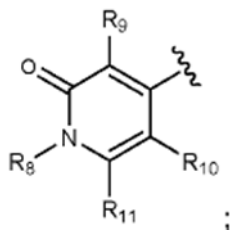


A<sub>2</sub> es

20

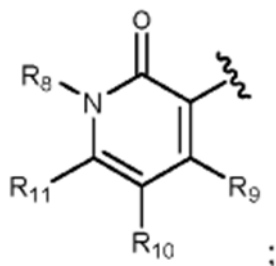


A<sub>3</sub> es



25

A<sub>4</sub> es



R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-4</sub>alquilo y C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo;

5

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN, -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

10 R<sub>8</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenoilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>1-4</sub>alquilo, PhC<sub>1-4</sub>alquilo y -C<sub>1-4</sub>alquilo-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquiloC<sub>0-4</sub>alquilo, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)COR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxyc<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxic<sub>1-6</sub>alquilo, -COOR<sub>12</sub>, -CN,

15 -CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; y

cada R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquilo;

donde el término C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, como grupo o como parte de un grupo, significa un anillo hidrocarburo, monocíclico, no-aromático, que comprende de 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido

20 por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno;

y donde el término Ph significa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alcoxi y halógeno

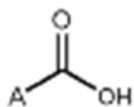
y por lo menos un excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

25

15.-Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, en donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, o en donde el compuesto de la fórmula (I) o una sal, solvato, isótopo, polimorfo, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, es como se define en la reivindicación 9.

30

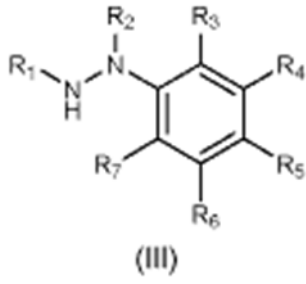
16.-Un proceso para la preparación de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, solvato, isótopo, polimorfo, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

35

con un compuesto de la fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde A, y R<sub>1</sub> a R<sub>13</sub> tienen el mismo significado que el que se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

5