

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 145**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2012 PCT/EP2012/065729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13021051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2012 E 12744016 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 2742044**

54 Título: **3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridinonas sustituidas con homopiperidinilo antibacterianas**

30 Prioridad:

10.08.2011 EP 11177115

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

29.07.2020

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED
COMPANY (100.0%)
Barnahely, Ringaskiddy
Co Cork, IE**

72 Inventor/es:

**GUILLEMONT, JERÔME, EMILE, GEORGES;
LANÇOIS, DAVID, FRANCIS, ALAIN;
MOTTE, MAGALI, MADELEINE, SIMONE;
KOUL, ANIL y
BALEMANS, WENDY, MIA, ALBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 776 145 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

3,4-dihidro-1H-[1,8]naftiridinonas sustituidas con homopiperidinilo antibacterianas

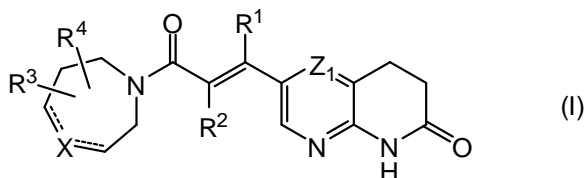
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) novedosos que inhiben la actividad de la enzima FabI, los cuales son por lo tanto útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. También se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a procesos químicos para la preparación de estos compuestos.

Los compuestos de la presente invención son compuestos antibacterianos que inhiben la proteína FabI, una enzima enoil-ACP (siglas en inglés de la proteína portadora de acilos)-reductasa dependiente de NADH en la vía biosintética de los ácidos grasos. La ácido graso-sintasa (FAS, por sus siglas en inglés) participa en la vía biosintética general de los ácidos grasos saturados en todos los organismos, pero la organización estructural de FAS varía considerablemente entre ellos. Las características distintivas de FAS de vertebrados y levaduras son que todas las actividades enzimáticas están codificadas en una o dos cadenas polipeptídicas, y que la proteína portadora de acilos (ACP) existe en forma de complejo. En cambio, en la FAS bacteriana, cada uno de los pasos sintéticos es catalizado por una enzima monofuncional diferente y la ACP es una proteína discreta. Por lo tanto, es posible inhibir la FAC bacteriana de forma selectiva mediante el bloqueo de uno de los pasos sintéticos utilizando un agente inhibidor. La enoil-ACP-reductasa dependiente de NADH (FabI) participa en el último paso de los cuatro pasos de reacción incluidos en cada ciclo de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. Así pues, la enzima FabI es la enzima biosintética en la vía sintética global de la biosíntesis de los ácidos grasos bacterianos.

Se ha demostrado que la enzima FabI constituye una diana esencial en patógenos importantes tales como *E. coli* (Heath *et al. J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 26538; Bergler *et al. Eur. J. Biochem.* **2000**, 275, 4654). Por ende, los compuestos que inhiben FabI pueden ser útiles como agentes antibacterianos.

En WO-01/26652, WO-01/26654 y WO-01/27103 se han descrito compuestos con actividad inhibidora de la enzima FabI. En WO-03/088897, WO-2007/043835 y WO-2008/098374 se han descrito compuestos naftiridinónicos sustituidos con actividad inhibidora de FabI. La solicitud de patente internacional WO 2007/053131 también describe diversos compuestos naftiridinónicos para su potencial uso como inhibidores de FabI. Sin embargo, ninguno de estos documentos describe un compuesto en el que haya un grupo amino cíclico unido directamente a un resto carbonilo en posición α respecto a un alqueno. La solicitud de patente internacional WO 2011/061214 también describe diversos compuestos para su potencial uso como inhibidores de FabI. Sin embargo, este documento no describe específicamente, *inter alia*, compuestos en los que haya un grupo cíclico de 7 miembros que contenga nitrógeno que contenga opcionalmente un doble enlace.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



donde

X representa C y uno de los dos enlaces ----- representa un doble enlace (y el otro representa un enlace sencillo);
o

X representa N (en cuyo caso ambos enlaces ----- representan enlaces sencillos);

Z₁ representa CH o N;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxi o halo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con heteroarilo;

y, cuando los sustituyentes R³ y R⁴ están situados en posiciones adyacentes, dichos R³ y R⁴ se pueden juntar para formar un radical de fórmula =CH-CH=CH-CH=, siempre que X represente carbono y los dos enlaces ----- representen un enlace sencillo;

arilo es fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno individualmente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, polihaloalquiloxi C₁₋₄, ciano, nitro y amino;

5 heteroarilo es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, tetrahidrotiofenilo o quinolinilo;

donde cada heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)carbonilo o fenilo;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utilizan en las definiciones anteriores:

10 - halo es un término genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;

- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;

- se pretende que alquilo C₁₋₆ incluya alquilo C₁₋₄ y sus homólogos superiores que contengan 5 o 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;

15 - polihaloalquilo C₁₋₄ se define como alquilo C₁₋₄ polisustituido con halo (según se ha definido anteriormente en la presente) sustituido con de 2 a 6 átomos halógenos tales como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares.

20 Tal como se utiliza en la descripción, cuando se emplea la expresión "compuesto de fórmula (I)", se pretende que esta incluya también las sales de adición farmacéuticamente que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar y los solvatos que los compuestos de fórmula (I) o las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar.

25 La definición de "compuestos de fórmula (I)" incluye de forma inherente todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración *cis* o *trans*. Por lo tanto, la invención incluye los enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos.

30 La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de un 1%, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

40 Las expresiones "estereoisómeros" o "formas estereoquímicamente isoméricas" se utilizan de forma indistinta anteriormente y en lo sucesivo en la presente.

La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los intermedios utilizados en su preparación puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica utilizando métodos muy conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

45 Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no se indique de forma explícita en la fórmula anterior, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

50 Además, algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios utilizados en su preparación pueden exhibir polimorfismo. Se debe sobreentender que la presente invención engloba cualesquiera formas polimórficas que posean propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente en la presente.

Se pretende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como las mencionadas anteriormente en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que los

compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como haluros de hidrógeno, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

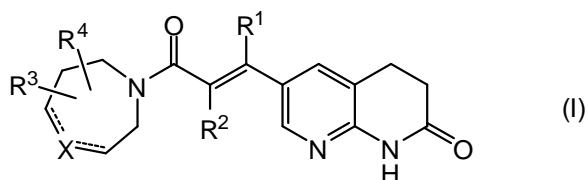
Y a la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma básica libre tratándolas con una base adecuada.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente para describir una asociación molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua o etanol. El término "hidrato" se utiliza cuando dicho disolvente es agua.

El término "FabI" está aceptado en la técnica y se refiere a la enzima bacteriana que se cree que funciona como enoil-ACP (proteína portadora de acilos)-reductasa en el paso final de las cuatro reacciones incluidas en cada ciclo de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. Se cree que esta enzima está extensamente distribuida en las bacterias.

Los compuestos de fórmula (I) que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

(i) Z_1 representa CH y, por lo tanto, el compuesto de fórmula I representa lo siguiente:



20

donde

(ii) cuando R^1 o R^2 representan halo, entonces son preferentemente F o Cl;

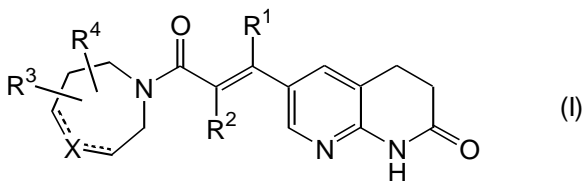
(iii) R^1 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y/o

(iv) R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Los compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- a) R^1 y R^2 representan hidrógeno; o
- b) R^3 representa hidrógeno; o
- c) R^3 representa alquilo C_{1-4} o halo; o
- d) R^4 representa halo, arilo, heteroarilo o alquilo C_{1-4} sustituido con arilo; o
- e) R^3 y R^4 están situados en posiciones adyacentes y se juntan para formar un radical de fórmula $=CH-CH=CH-CH=$, siempre que X represente carbono y los dos enlaces $\cdots\cdots$ representen un enlace sencillo; y
- f) heteroarilo es tiofenilo, pirrolilo, tiazolilo o triazolilo.

Un primer grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I)



35

donde

ES 2 776 145 T3

X representa C y uno de los dos enlaces ----- representa un doble enlace (y el otro representa un enlace sencillo);
o

X representa N (en cuyo caso ambos enlaces ----- representan enlaces sencillos);

Z₁ representa CH o N;

5 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halo;

R⁴ es halo, arilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo;

10 y, cuando los sustituyentes R³ y R⁴ están situados en posiciones adyacentes, dichos R³ y R⁴ se pueden juntar para formar un radical de fórmula =CH-CH=CH-CH=, siempre que X represente carbono y los dos enlaces ----- representen un enlace sencillo;

arilo es fenilo; fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno individualmente entre halo, alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₄;

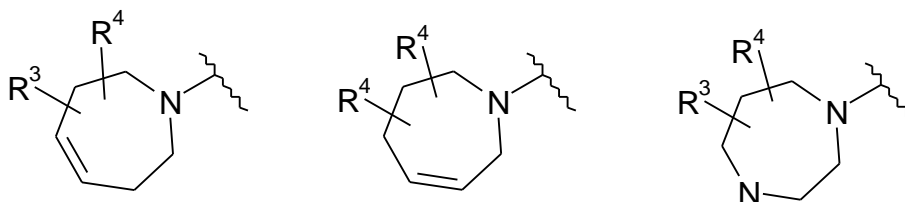
heteroarilo es tiofenilo, pirrolilo, tiazolilo o triazolilo;

15 o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) que se pueden mencionar incluyen aquellos que en los que X representa C, los dos enlaces ----- representan enlaces sencillos, y R³ y R⁴ están presentes y situados en posiciones adyacentes y se juntan para formar un radical de fórmula =CH-CH=CH-CH=. Sin embargo, los compuestos de fórmula (I) que son particularmente preferidos incluyen aquellos en los que:

20 X representa C y uno de los dos enlaces ----- representa un doble enlace (y el otro representa un enlace sencillo);
o

X representa N (en cuyo caso, ambos enlaces ----- representan enlaces sencillos) y, por lo tanto, los siguientes anillos que contienen X son particularmente preferidos:



25 En este caso, se prefiere que los grupos R³ y R⁴ adyacentes no se junten para formar un radical.

En los compuestos de fórmula (I), se prefiere que:

(i) Haya al menos un sustituyente R³ o R⁴ presente que no represente hidrógeno;

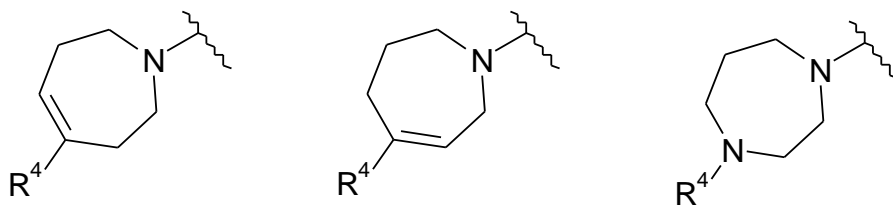
(ii) Uno de los grupos R³ y R⁴ (p. ej., R³) represente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃ o hidroxilo, y el otro de los grupos R³ y R⁴ (p. ej., R⁴) represente un sustituyente que no sea hidrógeno;

30 (iii) R³ represente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo) o halo (p. ej., fluoro) y aún más preferentemente represente hidrógeno (es decir, que R³ esencialmente no esté presente);

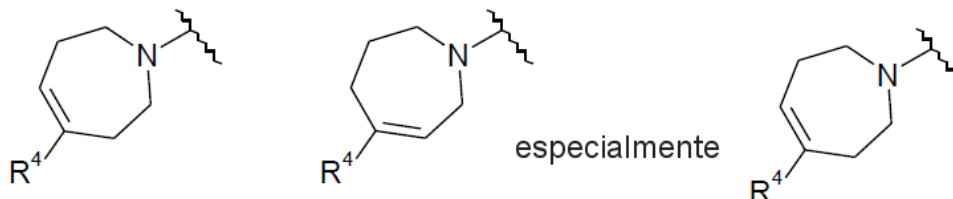
(iv) R⁴ represente un sustituyente que no sea hidrógeno (es decir, que haya un sustituyente R⁴ que esté presente y que no represente hidrógeno);

(v) R⁴ represente un sustituyente que no sea hidrógeno, el cual esté unido a X,

35 en donde cualesquiera de los apartados anteriores se pueden considerar de forma conjunta o combinados. Por ejemplo, los apartados (iii), (iv) y/o (v) se pueden considerar combinados para proporcionar los siguientes compuestos de fórmula (I) particularmente preferidos:



en donde R^4 representa un sustituyente que no sea hidrógeno. Los anillos que contienen X más preferidos en los compuestos de fórmula (I) son:



5 en donde R^4 representa un sustituyente que no sea hidrógeno. Los sustituyentes particularmente preferidos que R^4 puede representar (en este caso y en otros) incluyen:

(i) arilo (opcionalmente sustituido según se define en la presente);

(ii) heteroarilo (opcionalmente sustituido según se define en la presente);

10 (iii) alquilo C_{1-6} sustituido con arilo o heteroarilo (estos dos últimos grupos arilo y heteroarilo están a su vez opcionalmente sustituidos según se ha definido en la presente).

Se prefiere particularmente que el grupo R^4 contenga un resto aromático y, por lo tanto, se prefieren particularmente los apartados (i), (ii) y (iii) anteriores.

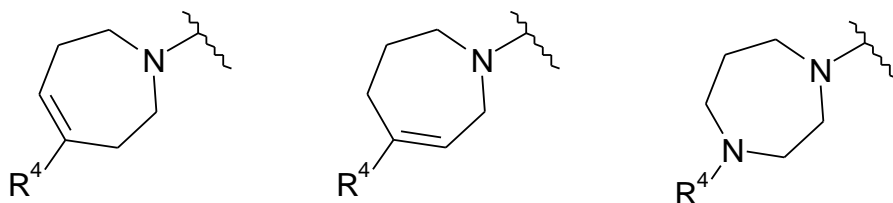
15 En el caso en que R^4 represente el apartado (i) anterior, entonces el grupo arilo es preferentemente fenilo, y este grupo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos (p. ej., uno) sustituyentes seleccionados entre halo (p. ej., cloro, fluoro), alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo), polihaloalquilo C_{1-4} (p. ej., $-CF_3$), alquiloxi C_{1-4} (p. ej., $-OCH_3$), polihaloalquiloxi C_{1-4} (p. ej., $-OCF_3$).

20 En el caso en que R^4 represente el apartado (ii) anterior, entonces el grupo heteroarilo es preferentemente un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos (p. ej., uno o dos heteroátomos) para formar así, p. ej., un tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo), tienilo (p. ej., 2-tienilo), pirazolilo (p. ej., 1- o 2-pirazolilo), triazolilo (p. ej., 1,2,3-triazol-1-ilo) o pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo).

En el caso en que R^4 represente el apartado (iii) anterior, entonces el grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente metilo, es decir, $-CH_3$, y este resto alquilo está sustituido con arilo (p. ej., fenilo, tal como un fenilo no sustituido).

Aún más preferentemente, el grupo R^4 representa el apartado (i) o (ii) anterior, es decir, arilo o heteroarilo. Incluso más preferentemente, el grupo R^4 representa el apartado (i) anterior, especialmente fenilo no sustituido.

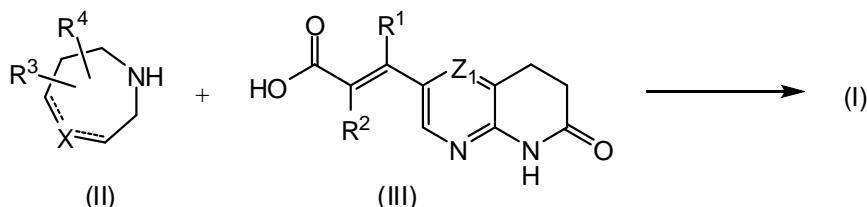
25 Se indica previamente en la presente que los siguientes anillos que contienen X son particularmente preferidos:



30 y particularmente aquellos en los que R^4 es como se ha definido anteriormente. Tales compuestos que contienen un resto $N(R^4)$ o un resto $C(R^4)$ adyacente a un doble enlace pueden ser beneficiosos. Esto se debe a que la forma del átomo de nitrógeno (p. ej., que es más planar de por sí, en comparación con un resto CR^4 que no sea adyacente a un doble enlace) o la presencia del doble enlace en el anillo que contiene X puede ayudar a orientar el grupo R^4 (si está presente), de modo que el total del compuesto (p. ej., teniendo en cuenta la orientación del sustituyente R^4) presente unas propiedades de unión a la enzima bacteriana FabI mejores/mejoradas. Por ende, estos compuestos de la invención pueden ser convenientes en el sentido de que la presencia del doble enlace puede hacer que mejore

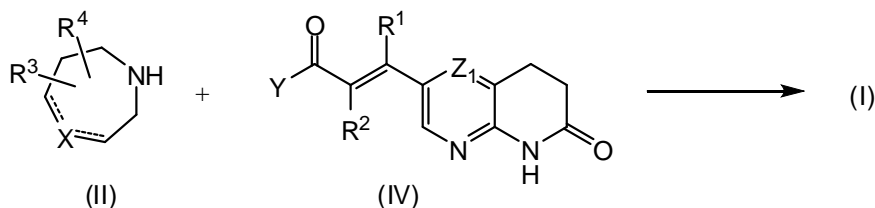
la unión con la enzima FabI o su inhibición. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser compuestos convenientes (p. ej., en comparación con los compuestos conocidos) en virtud de estas propiedades que pueden hacer que, como consecuencia, mejore la potencia, eficacia, etc.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), por lo general, se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III), en al menos un disolvente inerte en la reacción y opcionalmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada, donde además dicho proceso comprende opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en una de sus sales de adición y/o preparar formas estereoquímicamente isoméricas de este.



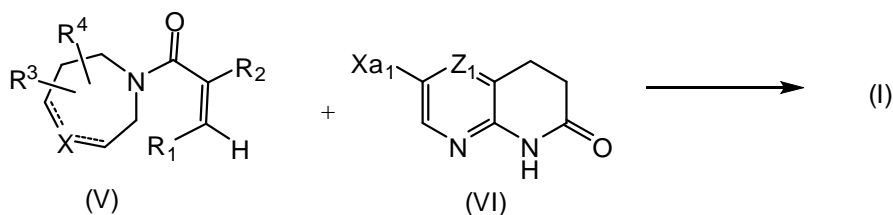
- 10 Puede que sea conveniente activar el ácido carboxílico de fórmula (III) añadiendo una cantidad eficaz de un promotor de la reacción. Los ejemplos no limitantes de tales promotores de la reacción incluyen carbonildiimidazol, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de tetrapirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio o uno de sus derivados funcionales.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (IV), donde Y representa hidroxilo o halo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano o dimetilformamida, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA).



- 20 Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (V) con un intermedio de fórmula (VI),



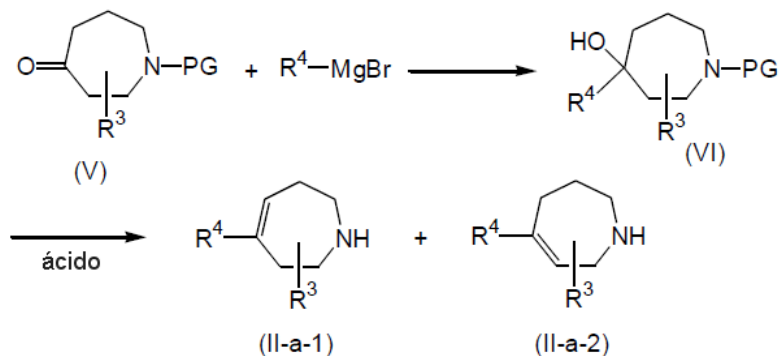
- 25 donde X_{a1} representa un grupo saliente adecuado tal como un grupo halo adecuado (p. ej., cloro, yodo y especialmente bromo) y los otros elementos son como se han definido anteriormente en la presente, en condiciones de reacción adecuadas para la reacción, por ejemplo, en condiciones de reacción de acoplamiento con un catalizador metálico (p. ej., condiciones de reacción de acoplamiento con metales preciosos, donde el metal precioso es, p. ej., paladio), en particular en las condiciones de reacción de Heck en las que se utiliza preferentemente un catalizador a base de paladio tal como acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o similar (preferentemente, el catalizador es acetato de paladio), por ejemplo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado (p. ej., acetonitrilo o similar), una base (p. ej., una base amínica tal como *N,N*-diisopropilamina o similar) y un ligando (p. ej., trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina o similar). La reacción se puede llevar a cabo en un tubo sellado y/o en un microondas.
- 30
- 35

Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y se pueden adquirir de

proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

Los intermedios de fórmula (II-a), definidos como intermedios de fórmula (II) donde X representa carbono y R⁴ está situado en la posición 4 del anillo homopiperidinílico, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones general.

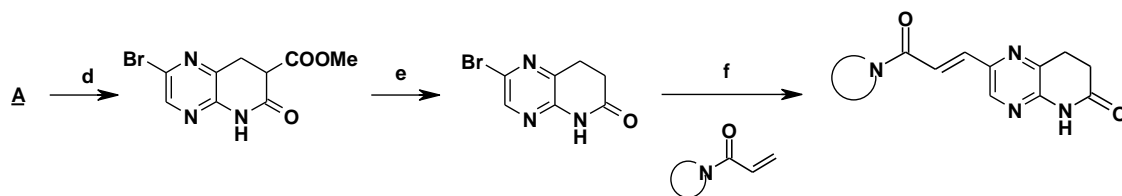
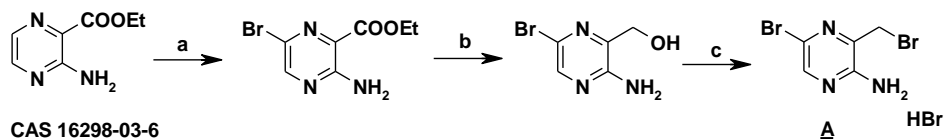
5



En el esquema de reacciones anterior, el radical PG en los intermedios (V) y (VI) es un grupo protector de nitrógeno tal como, p. ej., *tert*-butiloxicarbonilo, que se puede eliminar fácilmente en condiciones ácidas. El reactivo organomagnésico R⁴-MgBr se puede obtener utilizando reacciones organometálicas conocidas en la técnica tales como la reacción de Grignard.

10

Para los compuestos en los que Z₁ representa CH, los intermedios (IV) y (VI) se pueden preparar según se ha descrito en la presente o de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Este también puede ser el caso para los intermedios correspondientes en los que Z₁ representa N. Sin embargo, tales compuestos también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



15

Condiciones:

a) NBS, ACN, reflujo, 3 h, 70% ; b) LiAlH₄ 1 M en THF, THF, 5 °C-TA, durante la noche, 20%; c) PBr₃, DCM, TA, durante la noche, 90%; f) malonato de dimetilo, NaOMe en MeOH, MeOH, TA, durante la noche, 25%; g) NaOH, MeOH, reflujo, 4 h, HCl, reflujo, durante la noche; h) DIEA, Pd(OAc)₂, tri-*o*-tolilfosfina, ACN, DMF, microondas, 180 °C, 25 min.

20

Los compuestos de fórmula (I) como los preparados en los procesos descritos anteriormente en la presente se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar unos de otros mediante los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Aquellos compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización fraccionada o selectiva, y los enantiómeros se liberan de estas con álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que las reacciones tengan lugar de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. En estos métodos, se emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente

25

30

puros.

Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de la enzima FabI, tal como se demuestra en el Ejemplo farmacológico 1. En vista de estas propiedades inhibitorias de la enzima FabI, los compuestos descritos en la presente son útiles para tratar infecciones bacterianas. Por ejemplo, estos compuestos son útiles para tratar infecciones bacterianas, tales como, por ejemplo, infecciones de las vías respiratorias altas (p. ej., otitis media, traqueítis bacteriana, epiglotitis aguda, tiroiditis), de las vías respiratorias bajas (p. ej., empiema, absceso pulmonar), cardíacas (p. ej., endocarditis infecciosa), gastrointestinales (p. ej., diarrea secretora, absceso esplénico, absceso retroperitoneal), del SNC (p. ej., absceso cerebral), oculares (p. ej., blefaritis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis, celulitis orbital y preseptal, dacriocistitis), renales y de las vías urinarias (p. ej., epididimitis, absceso intrarrenal y perinéfrico, síndrome del choque tóxico), cutáneas (p. ej., impétigo, foliculitis, abscesos cutáneos, celulitis, infección de heridas, miositis bacteriana), y óseas y articulares (p. ej., artritis séptica, osteomielitis). Además, los compuestos pueden ser útiles combinados con antibióticos conocidos.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso como medicina especialmente para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, en particular infecciones bacterianas provocadas por una bacteria que expresa una enzima FabI. Subsecuentemente, los presentes compuestos se pueden utilizar con el fin de elaborar una medicina para tratar infecciones bacterianas, en particular infecciones bacterianas provocadas por una bacteria que expresa una enzima FabI.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que inhibe la enzima FabI para su uso en un método para tratar infecciones bacterianas que comprende administrar dicho compuesto a un sujeto que lo necesite.

Un sujeto que necesite tratamiento padece una infección bacteriana o ha estado expuesto a una bacteria infecciosa y sus síntomas se pueden aliviar administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, un sujeto que necesite tratamiento puede padecer una infección para la cual se pueden administrar los compuestos de fórmula (I) como tratamiento. En otro ejemplo, un sujeto que necesite tratamiento puede tener una herida abierta o una lesión por quemadura para la cual se pueden administrar los compuestos de fórmula (I) como tratamiento profiláctico. Normalmente, un sujeto se tratará para combatir una infección bacteriana existente.

Un sujeto puede padecer una infección bacteriana provocada por *Bacillus anthracis*, *Citrobacter* sp., *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* sp., *Serratia* sp., *Shigella* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*. Preferentemente, el sujeto se trata (profiláctica o terapéuticamente) para combatir una infección bacteriana provocada por una bacteria que expresa una enzima FabI.

Los términos "tratar" y "tratamiento", tal como se utilizan en la presente, se refieren al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico que incluye revertir, aliviar, prevenir o inhibir el avance de la enfermedad, trastorno o afección a la cual se aplican dichos términos, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención es aquella cantidad que, cuando se administra a un sujeto que necesita tratamiento, mejora el pronóstico del sujeto, p. ej., retrasa la aparición de uno o más de los síntomas asociados con una infección bacteriana en el sujeto y/o reduce su intensidad. La cantidad del compuesto descrito que se ha de administrar a un sujeto dependerá de la enfermedad particular, el modo de administración y las características del sujeto, tales como su estado de salud general, edad, sexo, genotipo, peso corporal, tolerancia a los fármacos y otras enfermedades. Un experto será capaz de determinar las dosis adecuadas dependiendo de estos y otros factores.

Los compuestos se pueden evaluar en uno de los diversos ensayos biológicos para determinar la concentración de compuesto necesaria para ejercer un efecto farmacológico determinado.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal de adición de ácido o base, como principio activo en mezcla íntima con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y dicho portador puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado deseada para la administración. Es preferible que estas composiciones farmacéuticas se presenten en una forma farmacéutica unitaria adecuada, preferentemente, para la administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos líquidos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes

desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones de inyección parenteral, el portador farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes para mejorar la solubilidad del principio activo. Las soluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, utilizando un portador farmacéutico que comprenda una solución salina, una solución glucosada o una mezcla de ambas. También se pueden preparar suspensiones inyectables utilizando portadores líquidos, agentes de suspensión y aditivos similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con proporciones minoritarias de aditivos adecuados que no provoquen ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos se pueden seleccionar de modo que faciliten la administración del principio activo sobre la piel y/o sean útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, una unción dorsal puntual o una pomada. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con la forma básica correspondiente, son obviamente más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas de la invención en formas farmacéuticas unitarias debido a su fácil administración y a la uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiplos segregados de estos.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto deglutibles como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas de forma convencional con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes desintegrantes (p. ej., almidón de papa, glicolato sódico de almidón y similares), agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio) y similares. Tales comprimidos también se pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Los preparados líquidos para la administración oral pueden presentarse en forma de, p. ej., soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco que se ha de mezclar con agua y/u otro portador líquido adecuado antes de usarlo. Tales preparados líquidos se pueden preparar de forma convencional, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga), portadores no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, saborizantes, agentes enmascarantes y conservantes (p. ej., *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).

Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato de sodio, alitamo, un edulcorante dihidrocalcónico, monelina, esteviosida, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o preferentemente sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente al menos un edulcorante espesante tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomaltitol, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se utilizan convenientemente en concentraciones bajas. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede estar comprendida entre aproximadamente un 0.04% y un 0.1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante espesante se puede utilizar de forma efectiva en concentraciones más altas comprendidas entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 35%, preferentemente entre aproximadamente un 10% y un 15% (peso/volumen).

Los saborizantes farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes con sabor amargo en las formulaciones de dosis baja son preferentemente saborizantes con sabor a fruta tal como sabor a cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos saborizantes puede proporcionar muy buenos resultados. En las formulaciones de dosis alta puede que se necesiten saborizantes farmacéuticamente aceptables más potentes tales como caramelo de chocolate, menta fresca, fantasía y similares. Cada saborizante puede estar presente en la composición final en una concentración comprendida entre aproximadamente un 0.05% y un 1% (peso/volumen). Las combinaciones de tales saborizantes potentes se emplean de forma beneficiosa. Preferentemente, se utiliza un saborizante que no sufra ninguna pérdida o cambio de sabor y/o color en las condiciones de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para la administración parenteral por inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión

intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias, p. ej., en ampollas o recipientes multidosis, que incluyan un conservante añadido. Se pueden presentar en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotonzantes, de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo se puede presentar en forma de polvo que ha de ser mezclado con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de usarlo.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contengan bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades antibacterianas asociado con la inhibición de la enzima FabI podrán determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a partir de los resultados de las pruebas que se presentan más adelante en la presente. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz estará comprendida entre aproximadamente 0.001 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente que se desee tratar. Podría resultar adecuado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan cada una de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg, más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg del principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, dicha "cantidad terapéuticamente eficaz" se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad diaria eficaz que se han mencionado anteriormente son solamente orientativos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar la ventaja de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, tener una acción más prolongada, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fácilmente absorbidos y/o presentar un perfil farmacocinético mejor (p. ej., mayor biodisponibilidad oral y/o menor eliminación) y/o presentar otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles en comparación con compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para su uso en las indicaciones mencionadas anteriormente o en otras.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden presentar la ventaja de que poseen una solubilidad termodinámica buena o mejorada (p. ej., en comparación con compuestos conocidos en la técnica anterior; y, por ejemplo, según se determina mediante un método conocido y/o un método descrito en la presente). Los compuestos de fórmula (I) también pueden presentar la ventaja de que poseen un espectro de actividad amplio frente a agentes antibacterianos (p. ej., un espectro más amplio de actividad antibacteriana en comparación con compuestos conocidos en la técnica anterior; y, por ejemplo, según se determina mediante pruebas conocidas y/o pruebas descritas en la presente). Los compuestos de fórmula (I) también pueden presentar la ventaja de que poseen una biodisponibilidad oral y unas propiedades farmacocinéticas *in vivo* buenas o mejoradas. También pueden presentar la ventaja de que presentan una eficacia *in vivo* buena o mejorada. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden adaptar para la administración/formulación intravenosa y, por lo tanto, pueden presentar una eficacia *in vivo* mejorada cuando se administran por vía intravenosa.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar sorprendentemente las ventajas mencionadas anteriormente o pueden ser sorprendentemente equiparables a compuestos conocidos en la técnica anterior. En particular, puede ser sorprendente que los compuestos de fórmula (I), en virtud de la presencia del anillo que contiene X de 7 miembros relativamente grande, presenten propiedades convenientes o incluso equiparables. Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden presentar otras ventajas (como las mencionadas anteriormente en la presente), por ejemplo, los compuestos en los que el anillo que contiene X contiene NR⁴ y en particular aquellos en los que contiene un resto CR⁴ (p. ej., en donde X es CR⁴), que es adyacente a un doble enlace. Cualquiera de estas propiedades beneficiosas adicionales se puede atribuir a la presencia de los restos NR⁴ o CR⁴ adyacentes a un doble enlace.

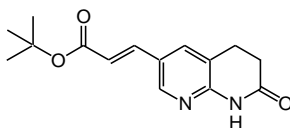
Parte experimental

"DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DCM" o "CH₂Cl₂" se define como diclorometano, "MeOH" se define como metanol, "EtOH" se define como etanol, "MgSO₄" se define como sulfato de magnesio y "THF" se define como tetrahidrofurano; HATU es hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; AcOEt o EtOAc es acetato de etilo; DIPEA es diisopropiletilamina; EDCI se define como monoclorhidrato de *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina; HOBT significa 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol; K₂CO₃ significa carbonato de potasio; NH₄OH se define como hidróxido de amonio; NH₄Cl se define como cloruro de amonio; N₂ es nitrógeno gaseoso; y TFA significa ácido trifluoroacético.

A. Síntesis de los intermedios

Ejemplo A.1

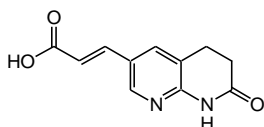
a) Preparación de



intermedio (1)

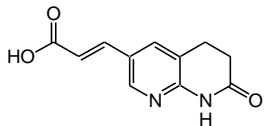
5 Una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-[1,8]nafiridin-2-ona (1.0 g, 4.4 mmol), acrilato de *tert*-butilo (2.56 mL, 17.62 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.46 mL, 8.81 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y DMF (7 mL) se agitó y desgasificó con nitrógeno gaseoso durante 10 minutos. Se añadieron tri-*o*-tolilfosfina (0.27 g, 0.88 mmol) y acetato de paladio (II) (al 47% en Pd) (0.099 g, 0.44 mol), y la mezcla resultante se sometió a microondas (1600 W, 180 °C, 35 minutos). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se añadió una mezcla de DCM/metanol (8/2) (50 mL), se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se añadió etanol frío (10 mL) al residuo y se agitó a 5 °C durante 5 minutos, el precipitado se filtró, se lavó con etanol frío (3 mL) y se secó al vacío para obtener 950 mg del intermedio (1).

b) Preparación de

.CF₃COOH intermedio (2)

15 El intermedio (1) (4.1 g, 14.95 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético (23.2 mL) en DCM (41 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico, se separó por filtración y se secó al vacío para obtener 3.97 g del intermedio (2).

c) Preparación de

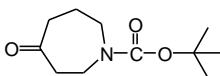


.HCl intermedio (3)

El intermedio (2) se lavó durante la noche en una mezcla de HCl en dioxano (4 M, 48 mL), y el sólido se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para obtener 3.7 g del intermedio (3).

Ejemplo A.2

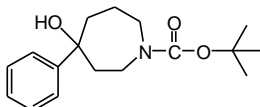
a) Preparación de



intermedio (4)

20 Una mezcla de clorhidrato de *N*-bencilhexahidroazepin-4-ona (25.0 g, 104.3 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (25.0 g, 114.7 mmol) y catalizador de Pearlman (4.46 g, 31.3 mmol) en EtOAc (550 mL) y trietilamina (17.4 mL, 125.13 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche en un reactor Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite[®], la masa retenida se lavó con EtOAc, el filtrado se lavó con agua y a continuación con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad para obtener 23.4 g del intermedio (4).

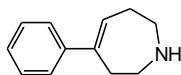
b) Preparación de



intermedio (5)

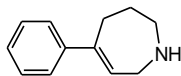
25 Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió cloruro de fenilmagnesio (93.8 mL, 169 mmol) gota a gota a una solución del intermedio (4) (30 g, 141 mmol) en THF (300 mL) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a 5 °C. Se añadieron NH₄Cl acuoso al 10% y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad para obtener 39.2 g del intermedio (5).

c) Preparación de



intermedio (6)

y

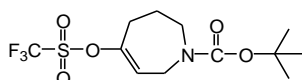


intermedio (7)

5 Una solución del intermedio (5) (38.85 g, 133.3 mmol) en HCl (al 35% en agua, 200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se añadió K_2CO_3 sólido en porciones (hasta pH = 9-10), y a continuación se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (en gel de sílice, 20-45 μm , 1000 g, fase móvil (1% de NH_4OH , 93% de DCM, 7% de MeOH)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener el intermedio (6) y el intermedio (7).

Ejemplo A.3

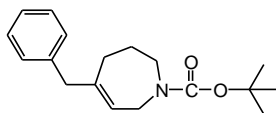
a) Preparación de



intermedio (8)

10 Reacción en atmósfera de N_2 . Se añadió *n*-butilitio 1.6 M en hexano (6.35 mL, 9.31 mmol) gota a gota a $-20\text{ }^\circ C$ a una solución de diisopropilamina (1.43 mL, 10.2 mmol) en THF (15 mL) y a continuación la mezcla se agitó a $-20\text{ }^\circ C$ durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió una solución del intermedio (4) (1.9 g, 8.46 mmol) en THF (20 mL) a $-78\text{ }^\circ C$ y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a $-78\text{ }^\circ C$. Se añadió una solución de 2-[*N,N*-bis(trifluorometilsulfonyl)amino]-5-cloropiridina (3.8 g, 9.31 mmol) en THF (10 mL) a $-78\text{ }^\circ C$, y a continuación se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (gel de sílice, 20-45 μm , 450 g, fase móvil (80% de heptano, 20% de acetato de etilo)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 1.34 g del intermedio (8).

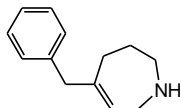
b) Preparación de



intermedio (9)

20 Reacción en atmósfera de N_2 . Una solución del intermedio (8) (0.24 g, 0.695 mmol) en THF (2 mL) y bromuro de bencilzinc en THF (0.5 M, 3.34 mL, 1.67 mmol) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (0.102 g, 0.139 mmol). La mezcla se sometió a microondas durante 20 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua seguida de salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en un cartucho de gel de sílice corto con una mezcla de heptano a heptano/EtOAc (90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para obtener 0.11 g del intermedio (9).

c) Preparación de

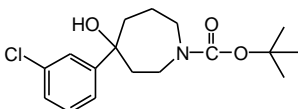


intermedio (10)

25 Una mezcla del intermedio (9) (0.11 g, 0.383 mmol) y TFA (0.3 mL) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación la mezcla de reacción se vertió sobre K_2CO_3 (solución acuosa al 10%) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad para obtener 0.058 g del intermedio (10).

Ejemplo A.4

a) Preparación de

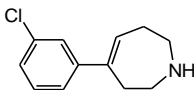


intermedio (11)

30 Reacción en atmósfera de N_2 . Se añadió bromuro de 3-clorofenilmagnesio (100 mL, 50.0 mmol) gota a gota a una

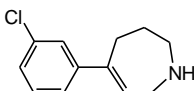
solución del intermedio (4) (8.9 g, 41.7 mmol) en THF (90 mL) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a 5 °C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en un cartucho de gel de sílice [15-40 μm, de 80/20 de heptano/EtOAc a 60/40 de heptano/EtOAc]. Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para obtener 4.4 g del intermedio (11).

b) Preparación de



intermedio (12)

y

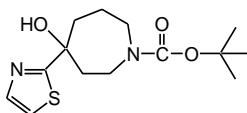


intermedio (13)

Una solución del intermedio (11) (4.4 g, 13.5 mmol) en HCl en agua (al 35%, 22 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se añadió K₂CO₃ sólido en porciones (hasta pH = 9-10), y a continuación se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. La capa acuosa se evaporó, se añadió DCM y se filtró. Se combinó con el primer extracto y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm, 90 g, de DCM a DCM/MeOH/NH₄OH: 90/10/0.5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa [en gel de sílice, 15-40 μm, 300 g, fase móvil (0.5% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH)]. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 1 g del intermedio (12) y 0.4 g del intermedio (13).

15 Ejemplo A.5

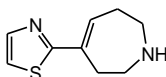
a) Preparación de



intermedio (14)

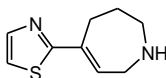
Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió *n*-butillitio en hexano (1.6 M, 3.52 mL, 5.63 mmol) gota a gota a -78 °C a una solución de tiazol (0.366 mL, 5.16 mmol) en éter dietílico (5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución del intermedio (4) (1.0 g, 4.69 mmol) en éter dietílico (5 mL), a continuación la mezcla se agitó y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua seguida de salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (gel de sílice, 15-40 μm, 25 g, fase móvil (70% de heptano, 30% de EtOAc)) para obtener 1.05 g del intermedio (14).

b) Preparación de



intermedio (15)

y

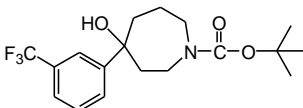


intermedio (16)

El intermedio (14) (710 mg, 2.38 mmol) y HCl concentrado (2 mL) en acetonitrilo (6 mL) se agitaron a reflujo durante 2 días. El disolvente se evaporó. Se añadieron agua y DCM. Se añadió K₂CO₃ en polvo para basificar la capa acuosa y se retiró la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM después de saturar la capa acuosa con K₂CO₃. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se purificó y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15-40 μm, 25 g) para obtener 137 mg del intermedio (15) y 65 mg del intermedio (16).

30 Ejemplo A.6

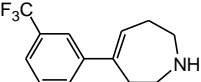
a) Preparación de

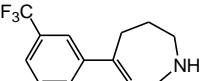


intermedio (17)

Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió bromuro de 3-(trifluorometil)fenilmagnesio (1.4 g, 5.6 mmol en 10 mL de

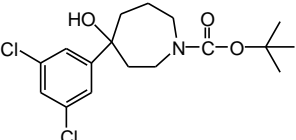
éter dietílico) gota a gota a una solución del intermedio (4) (1 g, 4.69 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a 5 °C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc partiendo de 85/15). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener 520 mg del intermedio (17).

b) Preparación de  intermedio (18)

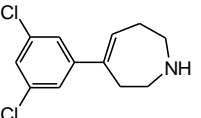
y  intermedio (19)

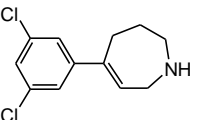
Una solución del intermedio (17) (400 mg, 1.13 mmol) en HCl (al 37% en agua, 15 mL) se agitó durante 30 minutos a reflujo y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se añadió K₂CO₃ sólido en porciones (hasta pH = 9-10), y a continuación se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (gel de sílice, 5 µm, 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM y 2% de MeOH a 1.2% de NH₄OH, 88% de DCM y 12% de MeOH)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 140 mg del intermedio (18) y 42 mg del intermedio (19).

Ejemplo A.7

a) Preparación de  intermedio (20)

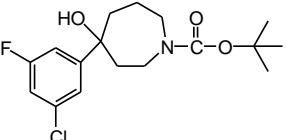
Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió bromuro de 3-cloro-5-fluorofenilmagnesio (5 M en THF) (14.1 mL, 7 mmol) gota a gota a una solución del intermedio (4) (1 g, 4.7 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a 5 °C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc partiendo de 85/15). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener 900 mg del intermedio (20).

b) Preparación de  intermedio (21)

y  intermedio (22)

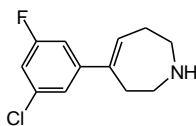
Una solución del intermedio (20) (900 mg, 2.5 mmol) en HCl (al 37% en agua, 30 mL) se agitó durante 30 minutos a reflujo y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se añadió K₂CO₃ sólido en porciones (hasta pH = 9-10), y a continuación se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (gel de sílice, 5 µm, 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM y 2% de MeOH a 1% de NH₄OH, 90% de DCM y 10% de MeOH)). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente para obtener 290 mg del intermedio (21) y 80 mg del intermedio (22).

Ejemplo A.8

a) Preparación de  intermedio (23)

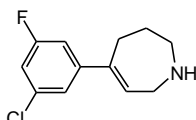
- 5 Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió bromuro de 3-cloro-5-fluorofenilmagnesio (0.5 M en THF, 18.7 mL, 9.37 mmol) gota a gota a una solución del intermedio (4) (1 g, 4.7 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a 5 °C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc partiendo de 85/15). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 650 mg del intermedio (23).

b) Preparación de



intermedio (24)

y

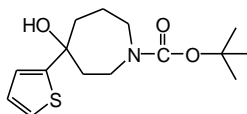


intermedio (25)

- 10 Una solución del intermedio (23) (800 mg, 2.33 mmol) en HCl (al 37% en agua, 25 mL) se agitó durante 30 minutos a reflujo y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se añadió K₂CO₃ sólido en porciones (hasta pH = 9-10), y a continuación se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (gel de sílice, 5 µm, 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM y 2% de MeOH a 1% de NH₄OH, 90% de DCM y 10% de MeOH)). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente para obtener 325 mg del intermedio (24) y 90 mg del intermedio (25).

Ejemplo A.9

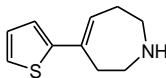
a) Preparación de



intermedio (26)

- 15 Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió *n*-butilitio (1.6 M en hexano, 10.55 mL, 16.88 mmol) gota a gota a -78 °C a una solución de 2-bromotiofeno (1.5 mL, 15.47 mmol) en éter dietílico (7.5 mL) y a continuación la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución del intermedio (4) (3 g, 14.07 mmol) en éter dietílico (7.5 mL). La mezcla se agitó y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua seguida de salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (en gel de sílice, 15-40 µm, 90 g, fase móvil (80% de heptano, 20% de EtOAc)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 2.65 g del intermedio (26).

b) Preparación de

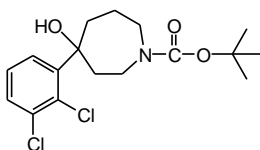


intermedio (27)

- 25 El intermedio (26) (6.3 g, 21.18 mmol) y HCl concentrado (15 mL) en ácido acético (45 mL) se agitaron a reflujo durante 45 minutos. Se evaporaron los disolventes. Se añadieron agua y DCM. Se añadió K₂CO₃ en polvo para basificar y se retiró la fase orgánica. La fase acuosa se saturó con K₂CO₃ en polvo y se extrajo con una mezcla de disolventes constituida por DCM y metanol (95/5). Ambas fases orgánicas se combinaron, se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15-40 µm, 100 g) con una mezcla de disolventes constituida por DCM/metanol/NH₄OH (92/7/1) para obtener el intermedio (27).

Ejemplo A.10

a) Preparación de



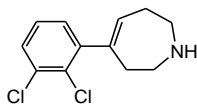
intermedio (29)

- 30 Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió bromo(2,3-diclorofenil)magnesio (3.75 g, 15 mmol en 20 mL de éter dietílico) gota a gota a una solución del intermedio (4) (2.1 g, 10 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C y a continuación la

ES 2 776 145 T3

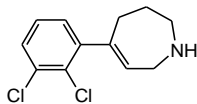
mezcla se agitó durante 3 horas a 5 °C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El producto crudo se cristalizó en 80/20 de heptano/EtOAc y se secó al aire para obtener 700 mg del intermedio (29).

b) Preparación de



intermedio (30)

y

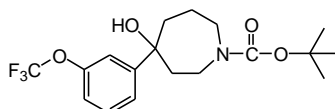


intermedio (31)

- 5 Una solución del intermedio (29) (700 mg, 1.694 mmol) en HCl (al 37% en agua, 20 mL) se agitó durante 30 minutos a reflujo y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se añadió K₂CO₃ sólido en porciones (hasta pH = 9-10), y a continuación se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (gel de sílice, 5 µm, 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM y 2% de MeOH a 1.1% de NH₄OH, 89% de DCM y 11% de MeOH)). Se
- 10 recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener el intermedio (30) y una segunda fracción. La segunda fracción se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (gel de sílice, 5 µm, 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM y 2% de MeOH a 1.1% de NH₄OH, 89% de DCM y 11% de MeOH)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener el intermedio (31).

Ejemplo A.11

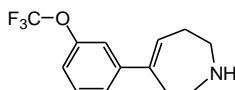
a) Preparación de



intermedio (32)

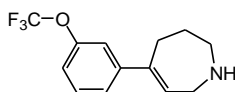
- 15 Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió bromo[3-(trifluorometoxi)fenil]magnesio (1.1 g, 4.15 mmol en 10 mL de éter dietílico) gota a gota a una solución del intermedio (4) (0.6 g, 2.77 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a 5 °C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc partiendo de 80/20). Las fracciones puras se
- 20 recogieron y se concentraron para obtener 250 mg del intermedio (32).

b) Preparación de



intermedio (33)

y

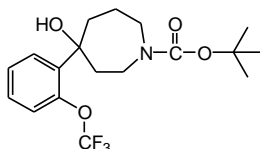


intermedio (34)

- 25 Una solución del intermedio (32) (240 mg, 0.639 mmol) en HCl (al 37% en agua, 10 mL) se agitó durante 30 minutos a reflujo y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se añadió K₂CO₃ sólido en porciones (hasta pH = 9-10), y a continuación se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. El residuo (136 mg) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15-40 µm, 25 g) con una mezcla de disolventes constituida por DCM/metanol/acetonitrilo (92/7/1) para obtener 86 mg del intermedio (33) y 33 mg del intermedio (34).

Ejemplo A.12

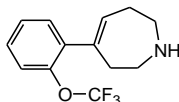
a) Preparación de



intermedio (35)

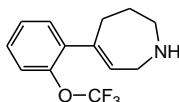
5 Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió bromo[2-(trifluorometoxi)fenil]magnesio (3.63 g, 13.7 mmol en 15 mL de éter dietílico) gota a gota a una solución del intermedio (4) (1.95 g, 9.1 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a 5 °C. Se añadieron NH₄Cl (solución acuosa al 10%) y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice (40 g, heptano/EtOAc partiendo de 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para obtener 550 mg del intermedio (35).

b) Preparación de



intermedio (36)

y

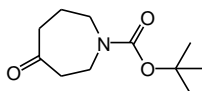


intermedio (37)

10 El intermedio (35) (450 mg, 1.2 mmol) y HCl concentrado (1.5 mL) en ácido acético (4.5 mL) se agitaron a reflujo durante la noche. Se evaporaron los disolventes. Se añadieron agua y DCM. Se añadió K₂CO₃ en polvo para basificar. Se separó la capa orgánica y se evaporó, y el producto crudo (350 mg) se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa (gel de sílice, 5 µm, 150x30.0 mm, fase móvil (gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM y 2% de MeOH a 1.2% de NH₄OH, 88% de DCM y 12% de MeOH)). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente para obtener 140 mg del intermedio (36) y 63 mg del intermedio (37).

Ejemplo A.13

Preparación de

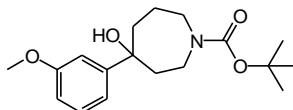


intermedio (38)

15 Se añadió clorhidrato de hexahidro-1-(fenilmetil)-4H-azepin-4-ona (56 g, 233 mmol) a Na₂CO₃ (solución acuosa saturada, 1000 mL) y EtOAc (1000 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo y dicarbonato de *tert*-butilo (66 g, 300 mmol) en EtOAc (800 mL) se hidrogenaron a temperatura ambiente (0.4 MPa) con Pd(OH)₂ (15 g) como catalizador. Después de la captación de hidrógeno (1 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 3/1 de éter de petróleo/EtOAc). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para obtener 49 g del intermedio (38).

Ejemplo A.14

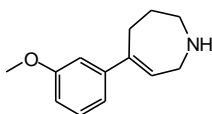
a) Preparación de



intermedio (39)

25 Se introdujo Mg (0.34 g, 14 mmol), unas pocas gotas de una solución de 1-bromo-3-metoxibenceno (1.1 mL, 9.28 mmol) en THF (5 mL) y yodo (0.01 g) en THF (30 mL) en un matraz de tres bocas anhidro dotado de un suministro de nitrógeno, un embudo y un condensador de reflujo. La mezcla se calentó suavemente hasta el comienzo de la reacción, a continuación se añadió el resto de la solución de 1-bromo-3-metoxibenceno gota a gota a una velocidad que mantuvo el reflujo. Se continuó agitando hasta que el yodo desapareció por completo (aproximadamente 1 hora). A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió la solución del intermedio (38) (2.0 g, 9.38 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo y después se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10/1 de éter de petróleo/EtOAc). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para obtener 2.3 g del intermedio (39).

b) Preparación de



intermedio (40)

5 A una solución del intermedio (39) (2.0 g, 6.5 mmol) en DCM (30 mL) se añadió TFA (20 mL) gota a gota a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró (<35 °C). La mezcla se repartió entre salmuera (20 mL), Na₂CO₃ (5 g) y EtOAc (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 30/1 de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 0.2 g del intermedio (40).

10 Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo A.14 en el cual el 1-metoxi-3-metilbenceno se reemplazó por 1-bromo-2-metilbenceno, 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno, 1-bromo-4-clorobenceno, 1-bromo-2-metoxibenceno, 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenceno, 1-bromo-4-metoxibenceno, 1-bromo-3-metoxibenceno, 1-bromo-3-clorobenceno o 1-bromo-2-clorobenceno respectivamente.

intermedio (41)	intermedio (42)	intermedio (43)
intermedio (44)	intermedio (45)	intermedio (46)
intermedio (47)	intermedio (48)	intermedio (49)
intermedio (50)	intermedio (51)	intermedio (52)

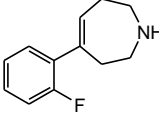
Ejemplo A.15

a) Preparación de		intermedio (53)
-------------------	--	-----------------

15 Una solución de 1-bromo-2-fluorobenceno (1.48 g, 8.5 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 30 minutos y después se añadió n-butilitio (2.5 M en hexano, 3.5 mL, 10.1 mmol) gota a gota a -78 °C en 5-10 minutos y la mezcla formada se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió el intermedio (38) (1.5 g, 101 mmol) en THF (10 mL) a través de una jeringa. Tras la adición, se retiró el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se desactivó con HCl 1 N (200 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro, después se filtraron y se concentraron al vacío.

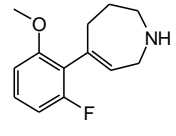
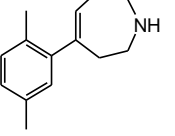
El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10/1 de éter de petróleo/EtOAc).

Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 1.54 g del intermedio (53).

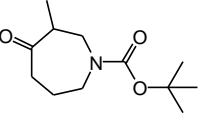
b) Preparación de		intermedio (54)
-------------------	---	-----------------

5 A una solución del intermedio (53) (1 g, 3.2 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (15 mL) gota a gota a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró (<35 °C). La mezcla se repartió entre salmuera (5 mL), Na₂CO₃ (5 g) y EtOAc (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 30/1 de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para obtener 0.6 g del intermedio (54).

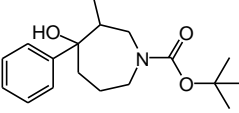
10 Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo A.15 en el cual el 1-bromo-2-fluorobenceno se reemplazó por 2-bromo-1-fluoro-3-metoxibenceno o 2-bromo-1,4-dimetilbenceno respectivamente.

	
intermedio (55)	intermedio (56)

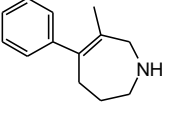
Ejemplo A.16

a) Preparación de		intermedio (57)
-------------------	---	-----------------

15 A una solución del intermedio (38) (5 g, 23 mmol) en THF (100 mL) se añadió la sal lítica de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (23 mL, 46 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 0.5 horas a -50 °C. Se añadió yodometano (6.5 g, 46 mmol) a la mezcla y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con 100 mL de salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 9/1 de éter de petróleo/EtOAc). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para obtener 3 g del intermedio (57).

b) Preparación de		intermedio (58)
-------------------	---	-----------------

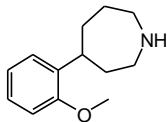
20 A una solución del intermedio (57) (1.7 g, 7.5 mmol) en THF (50 mL) se añadió bromofenilmagnesio (3.7 mL, 11.2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con 50 mL de salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 1/1 de éter de petróleo/EtOAc). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para obtener 0.5 g del intermedio (58).

c) Preparación de		intermedio (59)
-------------------	---	-----------------

25 Una mezcla del intermedio (58) (0.5 g, 1.64 mmol) en HCl (10 mL, 6 mol/L en agua) se calentó a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 mL de agua. La solución formada se basificó hasta pH 10 con K₂CO₃. La solución resultante se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las capas orgánicas se

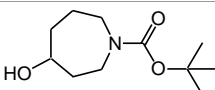
combinaron y se concentraron para obtener 0.3 g del intermedio (59).

Ejemplo A.17

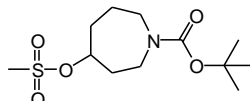
Preparación de		intermedio (60)
----------------	---	-----------------

- 5 El intermedio (45) (4 mmol) en MeOH (40 mL) se hidrogenó a 40 °C (0.1 MPa) con PtO₂ (0.5 g) como catalizador. Después de la captación de hidrógeno (1 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 40/1 de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para obtener 1 g del intermedio (60).

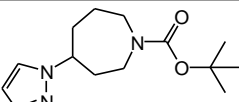
Ejemplo A.18

a) Preparación de		intermedio (61)
-------------------	---	-----------------

- 10 Se añadió borohidruro de sodio (0.35 g, 9.38 mmol) lentamente a una solución del intermedio (38) (2 g, 9.38 mmol) en MeOH (20 mL) con flujo de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 1.62 g del intermedio (61).

b) Preparación de		intermedio (62)
-------------------	--	-----------------

- 15 Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0.88 mL, 11.35 mmol) en DCM (10 mL) gota a gota a una solución del intermedio (61) (1.88 g, 8.73 mmol) y trietilamina (3.64 mL, 26.2 mmol) en DCM (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y DCM, y la capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 2.53 g del intermedio (62). El producto se utilizó sin purificación adicional.

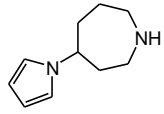
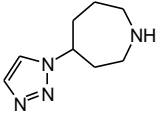
c) Preparación de		intermedio (62a)
-------------------	---	------------------

- 20 Reacción en atmósfera de N₂. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.082 g, 2.05 mmol) en porciones a 5 °C a una solución de pirazol (0.14 g, 2.05 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió el intermedio (62) (0.506 g, 1.71 mmol) en DMF (5 mL) gota a gota, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua seguida de salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad para obtener 446 mg del intermedio (62a). El residuo se utilizó como tal en el siguiente paso.

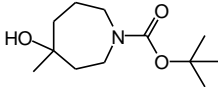
d) Preparación de		intermedio (63)
-------------------	---	-----------------

- 25 Se añadió TFA (1.23 mL, 15.97 mmol) a una solución del intermedio (62a) (0.446 g, 1.6 mmol) en DCM (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadieron agua y DCM, se añadió K₂CO₃ al 10% para basificar, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad para obtener 78 mg del intermedio (63).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo A.18 en el cual el 1H-pirazol se reemplazó por 1H-pirrol o 1H-[1,2,3]triazol respectivamente.

	
intermedio (64)	intermedio (65)

Ejemplo A.19

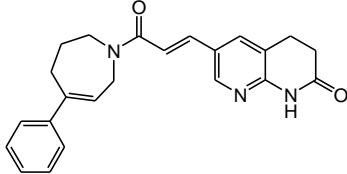
a) Preparación de		intermedio (66)
-------------------	---	-----------------

- 5 A una solución del intermedio (38) (3 g, 14.1 mmol) en THF (30 mL) se añadió bromometilmagnesio (5.64 mL, 16.92 mmol) a 0 °C. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). La mezcla formada se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 100/1 de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para obtener 1.74 g del intermedio (66).

b) Preparación de		intermedio (67)
-------------------	--	-----------------

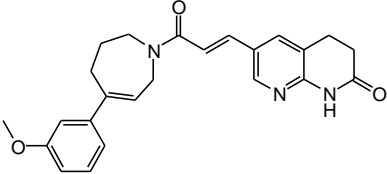
- 10 A una solución del intermedio (66) (1.5 g, 6.55 mmol) en benceno (50 mL) se añadió tricloruro de aluminio (4.37 g, 32.75 mmol). La mezcla formada se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo. La solución formada se basificó hasta pH 8, se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10/1 de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para obtener 520 mg del intermedio (67).
- 15 Algunos compuestos intermedios empleados en la preparación de los compuestos finales se pueden adquirir de proveedores comerciales tales como hexahidro-4-fenil-1*H*-azepina, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, hexahidro-1-fenil-1*H*-1,4-diazepina y 4,4-difluorohexahidro-1*H*-azepina.

B. Síntesis de los compuestos finales y compuestos de referenciaEjemplo B.1

Preparación de		compuesto (1)
----------------	---	---------------

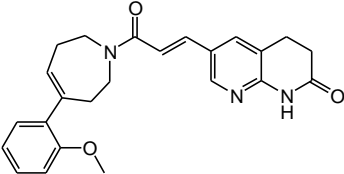
- 20 Una mezcla del intermedio (2) (0.192 g, 0.577 mmol), intermedio (7) (0.15 g, 0.866 mmol), EDCI (0.133 g, 0.693 mmol), HOBT (0.0936 g, 0.693 mmol) y trietilamina (0.193 mL, 1.39 mmol) en DCM (4 mL) y THF (4 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y DCM, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. Se añadió etanol al residuo, se filtró y se secó (al vacío) para obtener el compuesto (1).

25 Ejemplo B.2

Preparación de		compuesto (6)
----------------	---	---------------

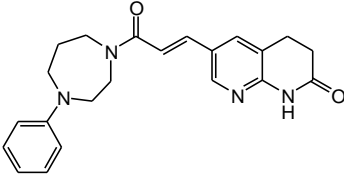
- 5 Una mezcla del intermedio (40) (0.98 mmol), intermedio (2) (1 mmol), trietilamina (0.5 g) y HATU (0.4 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. Se añadió DCM (20 mL) al residuo y se lavó con agua (20 mL x 2). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5/1 de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para obtener 0.07 g del compuesto (6).

Ejemplo B.3

Preparación de		compuesto (10)
----------------	---	----------------

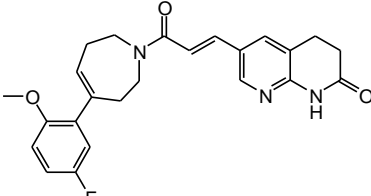
- 10 A una mezcla del intermedio (45) (2.03 g, 10 mmol), intermedio (2) (3.3 g, 10 mmol) y HATU (3.80 g, 10 mmol) en DCM (100 mL) se añadió DIPEA (8 mL, 846 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (300 mL) y EtOAc (300 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en EtOAc para obtener 1.5 g del compuesto (10).

Ejemplo B.4

Preparación de		compuesto (11)
----------------	---	----------------

- 15 Una solución de hexahidro-1-fenil-1H-1,4-diazepina (0.085 g, 0.48 mmol), intermedio (2) (0.16 g, 0.48 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0.078 g, 0.58 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0.11 g, 0.58 mmol) y trietilamina (0.23 mL, 1.69 mmol) en DCM (4 mL) y THF (4 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío a 60 °C. El residuo se secó al vacío a 70 °C para obtener 0.079 g del compuesto (11) (pf = 156 °C).

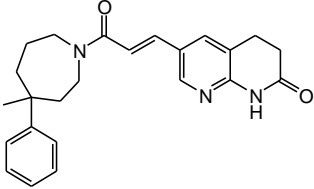
Ejemplo B.5

Preparación de		compuesto (27)
----------------	---	----------------

- 25 Una mezcla del intermedio (42) (1.5 g, 6.8 mmol), intermedio (2) (2.7 g, 8.14 mmol), trietilamina (2.2 g, 17 mmol) y EDCI (1.55 g, 8.14 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. El residuo se trató con DCM (100 mL) y la mezcla resultante se lavó con agua (2 x 50 mL). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 20/1 de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para obtener 1 g del compuesto (27).

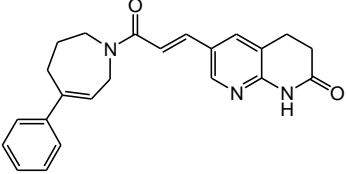
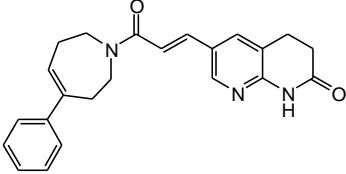
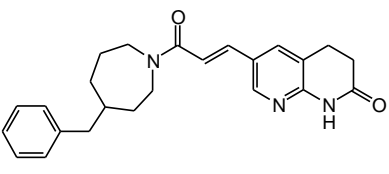
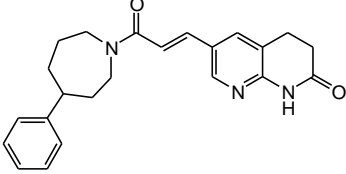
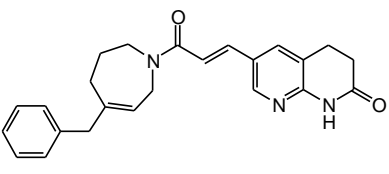
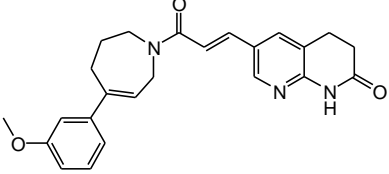
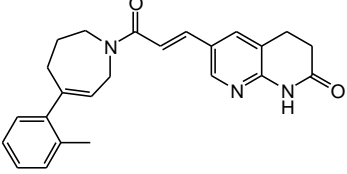
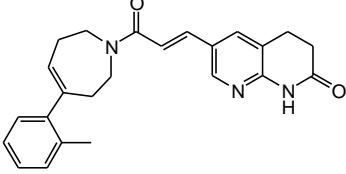
Ejemplo de referencia B.6

Preparación de		compuesto (28)
----------------	---	----------------

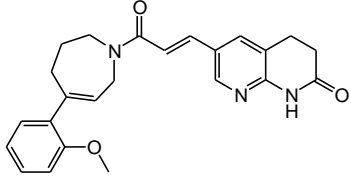
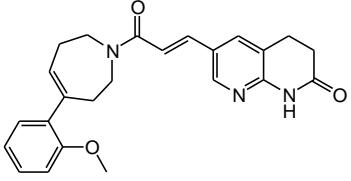
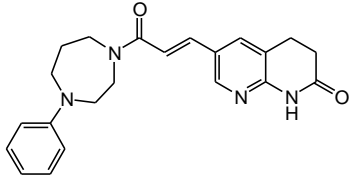
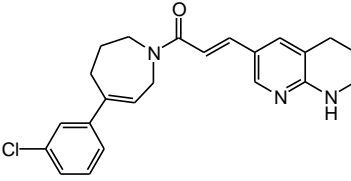
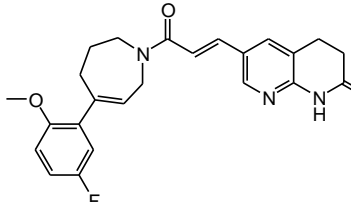
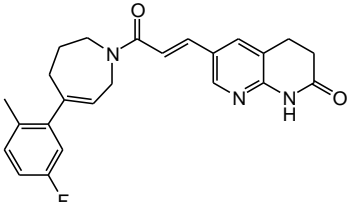
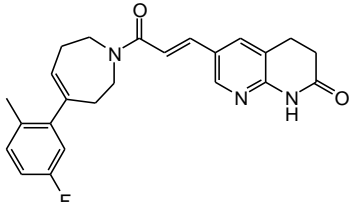
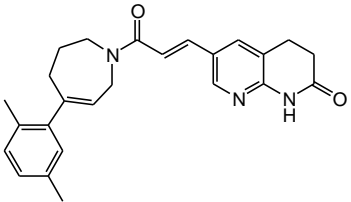
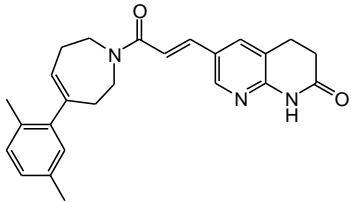
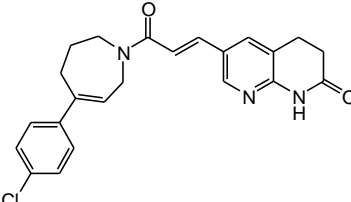
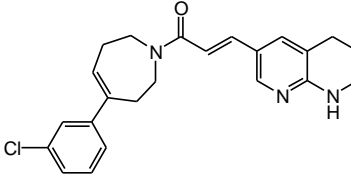
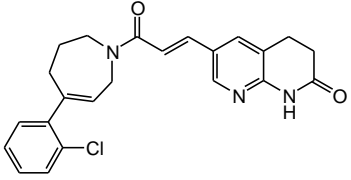
- 5 Una mezcla del intermedio (67) (0.13 g, 0.688 mmol), intermedio (2) (0.251 g, 0.757 mmol), EDCI (0.145 g, 0.757 mmol), HOBT (0.102 g, 0.757 mmol) y DIPEA (0.445 g, 3.44 mmol) en DCM (50 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL). La mezcla formada se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 20/1 de DCM/MeOH) y HPLC preparativa. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para obtener 55 mg del compuesto (28).
- 10

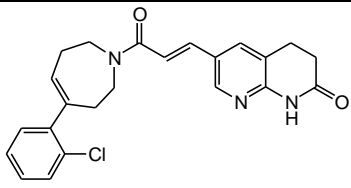
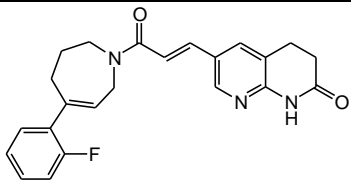
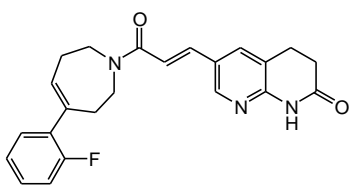
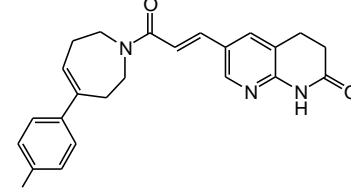
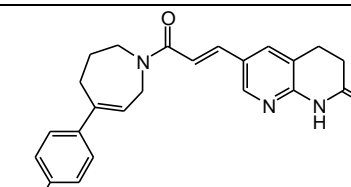
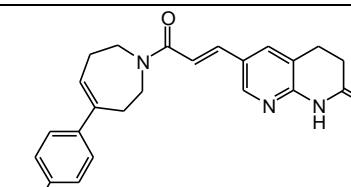
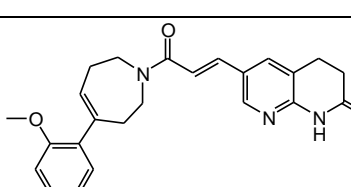
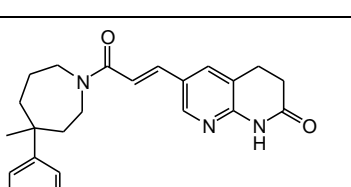
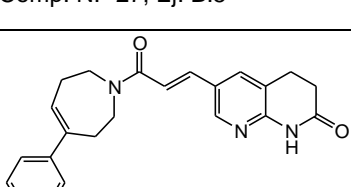
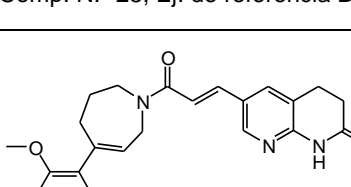
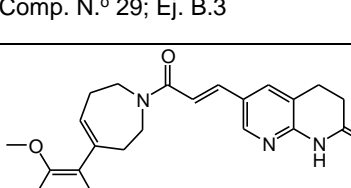
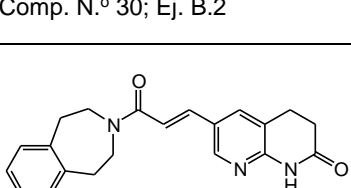
La Tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con alguno de los Ejemplos anteriores.

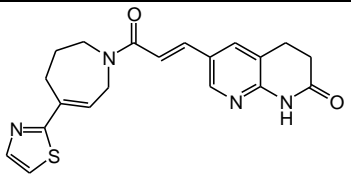
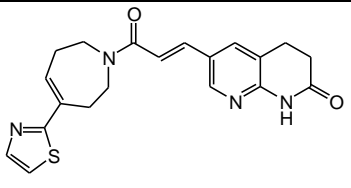
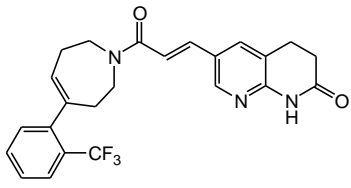
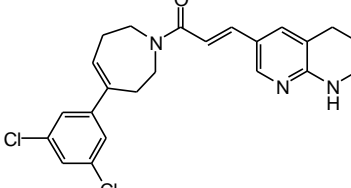
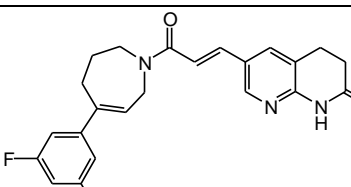
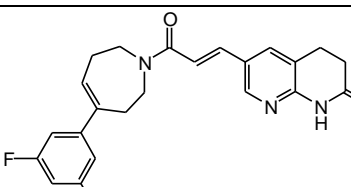
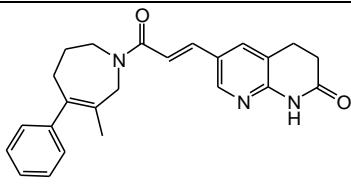
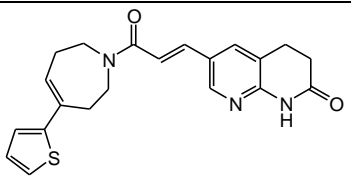
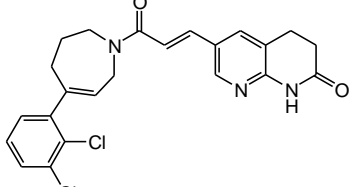
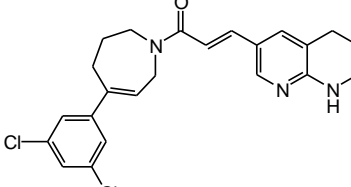
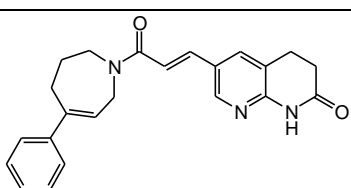
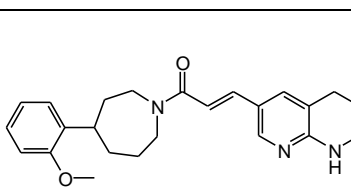
Tabla F-1

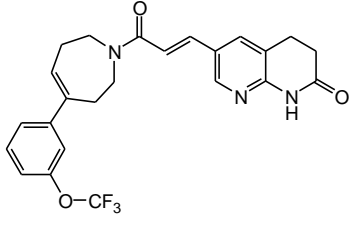
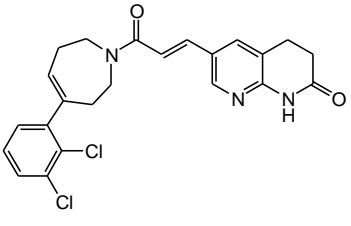
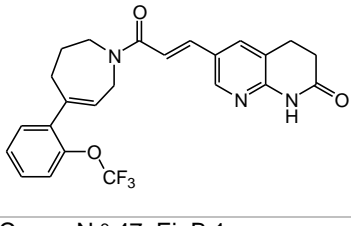
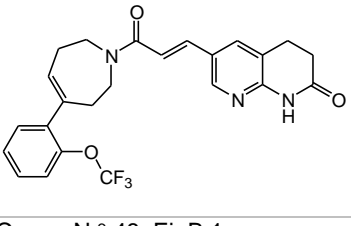
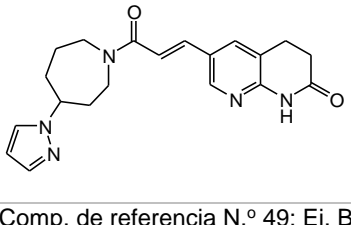
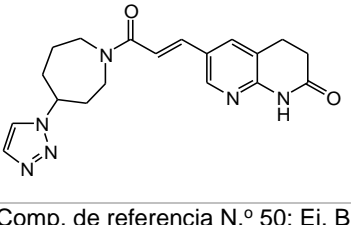
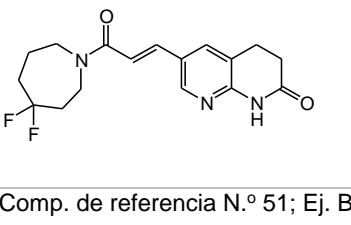
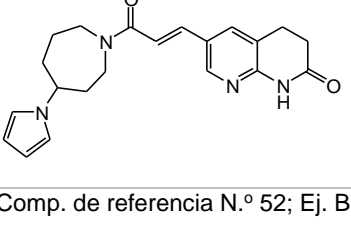
	
Comp. N.º 1; Ej. B.1	Comp. N.º 2; Ej. B.1
	
Comp. N.º 3; Ej. de referencia B.1	Comp. N.º 4; Ej. de referencia B.1
	
Comp. N.º 5; Ej. B.1	Comp. N.º 6; Ej. B.2
	
Comp. N.º 7; Ej. B.2	Comp. N.º 8; Ej. B.2

ES 2 776 145 T3

	
<p>Comp. N.º 9; Ej. B.3</p>	<p>Comp. N.º 10; Ej. B.3</p>
	
<p>Comp. N.º 11; Ej. B.4</p>	<p>Comp. N.º 12; Ej. B.6</p>
	
<p>Comp. N.º 13; Ej. B.2</p>	<p>Comp. N.º 14; Ej. B.3</p>
	
<p>Comp. N.º 15; Ej. B.3</p>	<p>Comp. N.º 16; Ej. B.2</p>
	
<p>Comp. N.º 17; Ej. B.2</p>	<p>Comp. N.º 18; Ej. B.2</p>
	
<p>Comp. N.º 19; Ej. B.1</p>	<p>Comp. N.º 20; Ej. B.6</p>

	
Comp. N.º 21; Ej. B.6	Comp. N.º 22; Ej. B.2
	
Comp. N.º 23; Ej. B.2	Comp. N.º 24; Ej. B.2
	
Comp. N.º 25; Ej. B.3	Comp. N.º 26; Ej. B.3
	
Comp. N.º 27; Ej. B.5	Comp. N.º 28; Ej. de referencia B.6
	
Comp. N.º 29; Ej. B.3	Comp. N.º 30; Ej. B.2
	
Comp. N.º 31; Ej. B.2	Comp. de referencia N.º 32; Ej. B.1

	
Comp. N.º 33; Ej. B.1	Comp. N.º 34; Ej. B.1
	
Comp. N.º 35; Ej. B.1	Comp. N.º 36; Ej. B.1
	
Comp. N.º 37; Ej. B.1	Comp. N.º 38; Ej. B.1
	
Comp. N.º 39; Ej. B.5	Comp. N.º 40; Ej. B.1
	
Comp. N.º 41; Ej. B.1	Comp. N.º 42; Ej. B.1
	
Comp. N.º 43; Ej. B.1	Comp. de referencia N.º 44; Ej. B.5

	
Comp. N.º 45; Ej. B.1	Comp. N.º 46; Ej. B.1
	
Comp. N.º 47; Ej. B.1	Comp. N.º 48; Ej. B.1
	
Comp. de referencia N.º 49; Ej. B.4	Comp. de referencia N.º 50; Ej. B.4
	
Comp. de referencia N.º 51; Ej. B.4	Comp. de referencia N.º 52; Ej. B.4

C. Identificación de los compuestos

C1. LCMS

Para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención, se emplearon los siguientes métodos.

5 **Procedimiento general A**

La medición por LC se llevó a cabo utilizando un sistema UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifique en los respectivos métodos más adelante, la columna se mantiene a una temperatura de 40 °C. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Micromass MassLynx-Openlynx de Waters.

Método 1

Además del procedimiento general A: la UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Acquity BEH de Waters (partículas híbridas con puente de etilsiloxano/sílice) (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.35 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para un análisis con unas condiciones de gradiente de un 90% de A y un 10% de B (se mantuvo durante 0.5 minutos) a un 8% de A y un 92% de B en 3.5 minutos, se mantuvo durante 2 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.5 min, manteniéndolas durante 1.5 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 µL. El voltaje del cono fue de 20 V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de

masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con tiempo mínimo de lectura entre cada barrido de 0.1 segundos.

Método 2

5 Además del procedimiento general A: la UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Acquity BEH de Waters (partículas híbridas con puente de etilsiloxano/sílice) (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.343 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para un análisis con unas condiciones de gradiente de un 84.2% de A y un 15.8% de B (se mantuvo durante 0.49 minutos) a un 10.5% de A y un 89.5% de B en 2.18 minutos, se mantuvo durante 1.94 min y se restauraron las condiciones iniciales en 0.73 min, manteniéndolas durante 0.73 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 µL. El voltaje del cono fue de 20V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con tiempo mínimo de lectura entre cada barrido de 0.1 segundos.

Método 3

15 Además del procedimiento general A: la UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Halo (2.7 µm, 4.6 x 50 mm) con una tasa de flujo de 1.8 mL/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: H₂O (0.05% de FA); fase móvil B: acetonitrilo (0.05% de FA) para realizar un análisis con unas condiciones de gradiente de un 95% de A y un 5% de B a un 5% de A y un 95% de B desde t = 0 hasta pasado 1 minuto, a continuación se mantuvieron durante 1 minuto, y después de nuevo un 95% de A en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 0.5 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 2 µL. El voltaje del cono fue de 20V para los modos de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0.2 segundos con tiempo mínimo de lectura entre cada barrido de 0.1 segundos.

Tabla C.1 : Datos de LC/MS

Comp. N.º	t _R (min)	MH+	Método de LC/MS
5	1.42	386.1	3
30	3.14	378	1
43	2.95	458	2
*49	1.91	366	2
*50	1.93	367	2
* = Referencia			

C2. Puntos de fusión

25 Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con una placa caliente de Kofler que consistía en una placa térmica con un gradiente de temperatura lineal, un puntero móvil y una escala de temperatura en grados Celsius.

30 Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un calorímetro diferencial de barrido (CDB). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 400 °C.

El resto de los puntos de fusión se determinaron con tubos capilares abiertos.

Tabla C.2: Datos de los puntos de fusión

Comp. N.º	Punto de fusión	Método	Comp. N.º	Punto de fusión	Método
1	204.19 °C	CDB	26	222-223 °C	-
2	198.48 °C	CDB	27	102.5-103 °C	-
*3	158.02 °C	CDB	*28	231-232.5 °C	-
*4	241.93 °C	CDB	29	165 °C	Kofler

Comp. N.º	Punto de fusión	Método	Comp. N.º	Punto de fusión	Método
6	176 °C	Kofler	31	78.5-80.4 °C	-
7	118.3-118.6 °C	-	32	272.27 °C	CDB
8	98-99 °C	-	33	75.2-76.9 °C	-
9	81.5-82.9 °C	-	34	228 °C	Kofler
10	192.2-193.1 °C	-	35	136 °C	Kofler
11	229.62 °C	CDB	36	66.5-68.5 °C	-
12	205.26 °C	CDB	37	199.50 °C	CDB
13	184.5-185 °C	-	38	204 °C	Kofler
14	95-97 °C	-	39	82.5-83.5 °C	-
15	185 °C	Kofler	40	209.35 °C	CDB
16	99.6-100.7 °C	-	41	161 °C	Kofler
17	93.5-94 °C	-	42	94-95 °C	-
18	165 °C	Kofler	*44	>250 °C	Kofler
19	201.20 °C	CDB	45	>250 °C	Kofler
20	238.68 °C	CDB	46	132 °C	Kofler
21	>240 °C	Kofler	47	108 °C	Kofler
22	113.5-114 °C	-	48	174.63 °C	CDB
23	196-197 °C	-	*51	164 °C	Kofler
24	267.45 °C	CDB	*52	182 °C	Kofler
25	165 °C	Kofler			

D. Ejemplos farmacológicos

D.1 Inhibición de la enzima FabI: Ensayo de inhibición de la enzima FabI de *Staphylococcus aureus*.

5 Los ensayos de inhibición de la enzima FabI se realizaron en placas de microvaloración de 384 pocillos de área media. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 40 µL que contenían NaADA 100 mM, pH 6.5 (ADA = ácido *N*-[2-acetamido]-2-iminodiacético), crotonoil-CoA 250 µM, NADH 625 µM y 50 µg/mL de FabI de *S. aureus* ATCC 29213. Los inhibidores normalmente variaron en el intervalo de 50 a 0.39 µM. Las mezclas de reacción se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y la reacción se detuvo añadiendo tampón Tris 200 mM (pH 9.0) para crear un cambio de pH. El consumo de NADH se monitorizó midiendo el cambio en la absorbancia a 340.

10 Comparando las lecturas de las muestras con aquellas de los controles negativos (ausencia de compuesto) y positivos (ausencia de enzima), se determinó el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática de los compuestos. Se creó una curva de ajuste óptimo mediante un método de mínimos cuadrados. A partir de esta curva, se obtuvo el valor de CI_{50} (expresado en µg/mL) que provocaba el 50% de la inhibición enzimática.

Tabla D.1: Valores de CI_{50} para FabI de *S. aureus*

Comp. N.º	CI_{50} de FabI en µg/mL
1	0.36
2	0.33
*3	0.38
*4	0.25

Comp. N.º	CI_{50} de FabI en µg/mL
27	0.45
*28	~ 0.65
29	0.97
31	0.68

Comp. N.º	CI ₅₀ de FabI en µg/mL
5	0.2
5	0.37
7	0.44
8	0.33
9	0.39
10	0.35
11	0.39
12	0.51
13	0.58
14	0.35
15	0.32
16	0.38
17	0.38
18	0.58
19	0.43
20	0.32
21	0.38
22	0.26
23	0.42
24	0.78
25	0.86
26	0.67

Comp. N.º	CI ₅₀ de FabI en µg/mL
32	0.53
33	0.41
34	0.39
35	0.62
36	1.09
37	0.72
38	0.66
39	1.07
40	0.4
41	0.84
42	1.01
43	0.67
*44	0.48
45	0.76
46	0.82
47	0.68
48	0.68
*49	1.67
*50	0.80
*51	4.22
*52	1.70

* = Ref.

D.2 Método *in vitro* para evaluar los compuestos y determinar su actividad antibacteriana contra varias cepas bacterianas

Preparación de suspensiones bacterianas para las pruebas de susceptibilidad

- 5 Se utilizaron las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) ATCC 700788 y *Escherichia coli* ATCC 35218. Las bacterias utilizadas en este estudio se cultivaron durante la noche en matraces que contenían 100 mL de caldo de Mueller-Hinton (Difco, núm. de cat. 0757-17) en agua desionizada estéril con agitación a 37 °C. Las soluciones patrón se conservaron a -70 °C hasta su uso.
- 10 Las bacterias se incubaron en una placa de agar tripticasa de soja que contenía 5% de sangre de oveja (Becton Dickinson, núm. de cat. 254053) durante 18-24 horas a 35 °C en condiciones aeróbicas (primer pase). Para el segundo pase, se inoculan 5-10 colonias en caldo de Mueller-Hinton virgen y se cultiva durante la noche a 35 °C hasta que se observa turbidez (alcanzando la fase logarítmica) en condiciones aeróbicas. A continuación, la suspensión bacteriana se ajusta hasta 0.5 de densidad de McFarland y se diluye aún más con un factor de dilución de 1:100 en medio de caldo de Mueller Hinton. Esta suspensión se utiliza como inóculo.
- 15

Los resultados (para STA (*Staphylococcus aureus*) ATCC 29213) se presentan más adelante en la tabla D2.

Pruebas de susceptibilidad antibacteriana: Determinación de CI₅₀

Los ensayos para determinar la CIM (concentración inhibitoria mínima) se realizaron mediante el método de microdilución de caldo en un formato de 96 pocillos (placas de microvaloración de fondo plano) con un volumen final de 0.1 mL de caldo de Mueller Hinton que contenía diluciones en serie con un factor de 2 de los compuestos y en el que se inocularon 5×10^5 CFU/mL de bacterias (tamaño de inóculo estándar de acuerdo con las directrices del CLSI). Los inhibidores normalmente varían en el intervalo de 63 a 0.49 μ M. La concentración final en DMSO en el ensayo fue del 1.25% (concentración tolerable máxima en DMSO = 6%). En los ensayos en los que se evaluó el efecto del suero humano sobre la actividad de los compuestos contra *S. aureus*, se añadió suero humano en una concentración final del 10%. Las placas se incubaron a 35 °C durante 16-20 horas. Al final de la incubación, se cuantificó el crecimiento bacteriano fluorimétricamente. Para esto, se añadió resazurina a todos los pocillos y las placas se volvieron a incubar. El tiempo de incubación depende del tipo de bacterias. Un cambio de color de azul a rosado indicó el crecimiento de bacterias. La fluorescencia se leyó en un fluorímetro controlado por computadora (Fluoroskan Ascent FL, Labsystems) a una longitud de onda de excitación de 540 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. El % de inhibición del crecimiento conseguido por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar. La CI_{90} (expresada en μ g/mL) se definió como la concentración que produce el 90% de inhibición del crecimiento bacteriano. Un panel de compuestos de referencia se evaluó simultáneamente para superar el control de calidad.

Los resultados se presentan más adelante en la tabla D2 (STA + 10% de SH (suero humano)).

Ensayos de citotoxicidad

La citotoxicidad de los compuestos se evaluó usando el ensayo de MTT. Se expusieron células HeLaM humanas cultivadas en placas de 96 pocillos a diluciones en serie de los compuestos evaluados (volumen final de 0.2 mL) y se incubaron durante 72 horas a 37 °C y con un 5% de CO₂. Los inhibidores normalmente varían en el intervalo de 25 a 0.8 μ M. La concentración final en DMSO en el ensayo fue del 0.5%. Se añadió MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, un tetrazol) y se redujo a formazán púrpura únicamente en las células vivas. La solubilización de los cristales de formazán se consiguió añadiendo 100 μ L de 2-propanol. La viabilidad celular se determinó midiendo la absorbancia del formazán reducido, que proporcionaba un color púrpura, a 540 nm y 690 nm. La absorbancia medida a 690 nm se restó automáticamente de la absorbancia a 540 nm para eliminar los efectos de la absorción no específica. El porcentaje de citotoxicidad conseguido por los compuestos se calculó de acuerdo con métodos estándar. La citotoxicidad se reporta como CC_{50} , la concentración que provoca un 50% de reducción de la viabilidad celular.

Los resultados se presentan más adelante en la tabla D2 (TOX HELAM).

Tabla D2 – Datos para los ejemplos representativos

Comp. N.º	STA (361.159) CI_{90} en μ g/mL	STA + 10% de SH (361.169) CI_{90} en μ g/mL	TOX HELAM (222.125) CC_{50} en μ g/mL
2	0.14	0.33	>9.38089
*3	3.94	11.23	>9.7838
*4	3.42	3.54	>9.43138
5	4.66	10.92	>9.73331
6	3.21	6.32	>10.1352
7	1.47	2.97	>9.73331
8	0.69	0.84	9.30
9	0.99	1.48	>10.1352
10	0.09	0.20	>10.1352
11	3.24	5.76	>9.45625
12	0.71	4.37	8.23
13	1.43	3.05	>10.5871
14	1.54	3.74	9.73
15	0.39	1.02	8.57

16	1.49	3.01	9.09
17	0.33	0.72	4.11
18	1.52	5.08	6.85
19	0.35	1.38	>20.4434
20	0.63	1.15	8.52
21	<0.199781	0.36	9.24
22	0.59	1.03	12.52
23	0.18	0.35	>9.83278
24	1.52	6.17	7.25
25	3.06	5.83	>10.1352
26	1.46	2.86	>10.1352
27	0.10	0.33	>10.5871
*28	2.40	7.42	>9.7838
29	0.78	1.66	>10.5871
31	0.21	0.26	>10.5871
32	21.42	20.22	>8.7268

Ejemplo E

E.1 Solubilidad termodinámica/solubilidad en solución acuosa

5 El perfil de solubilidad en función del pH se obtuvo a temperatura ambiente durante un periodo de 4 días. Se realizó un estudio de la solubilidad en el momento de la saturación para determinar la solubilidad máxima en una solución tampón particular. El compuesto se añadió a la respectiva solución tampón hasta alcanzar el punto de saturación. A continuación, se agitó el matraz durante 4 días a temperatura ambiente. Una vez transcurridos los 4 días, las soluciones se filtraron y se inyectaron en un UPLC, y la concentración se determinó utilizando un método de HPLC genérico.

Resultados

10

	Comp. N.º 27	Comp. N.º 2
tampón de pH 2	<0.01	0.002
10% de tampón HP-β-CD de pH 2	NE	NE
20% de tampón HP-β-CD de pH 2	NE	NE
tampón de pH 4	<0.01	<0.002
10% de tampón HP-β-CD de pH 4	0.22	1.150
20% de tampón HP-β-CD de pH 4	0.44	0.980
tampón de pH 7.4	<0.01	0.003
10% de tampón HP-β-CD de pH 7.4	0.25	1.082
20% de tampón HP-β-CD de pH 7.4	0.59	1.054

NE = no evaluado

E.2 Espectro antimicrobiano de actividad

5 Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se determinaron de acuerdo con la metodología del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) contra bacterias aerobias (CLSI M07-A8) (remítase al Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. 2009. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. documento M07-A8 del CLSI, Vol. 29, N.º 2) mediante el método de microdilución con caldo en medio de caldo de Mueller-Hinton con ajuste de cationes (CA-MHB) para la mayoría de los organismos, salvo para *Haemophilus influenzae*, en cuyo caso se utilizó caldo del medio de prueba de *Haemophilus* (HTM). En la tabla se pueden encontrar descripciones de los organismos particulares. Cuando fue posible, se evaluaron cepas estándar ATCC.

10 La densidad del inóculo para las pruebas de susceptibilidad se normalizó para obtener un inóculo final de aproximadamente 5×10^5 CFU/mL. La CIM del caldo se determinó como la concentración más baja del fármaco que previno un crecimiento visible después de 16-24 horas (según la especie) de incubación a una temperatura comprendida entre 35 °C y 37 °C.

Tabla: Descripción de los organismos particulares evaluados

Organismo	Características	Medio de ensayo de CIM
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213; cepa de referencia MSSA	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 43300; cepa de referencia MRSA	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS119; LZD-R; SCCmec IV; origen: EE. UU.	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS120; LZD-R; SCCmec IV; origen: EE. UU.	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS121; LZD-R; SCCmec IV; origen: EE. UU.	MHB
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922; cepa de referencia	MHB
<i>Escherichia coli</i>	Mutante de Tol C	MHB
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247; cepa de referencia	Caldo HTM
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 8176; b-lactamasa negativa	MHB

15 Se prepararon soluciones patrón de los compuestos en DMSO en concentraciones de 1 mg/mL. Se preparó linezolid en DMSO en una concentración de 2 mg/mL. Se diluyeron las soluciones patrón de todos los compuestos en CA-MHB para obtener un intervalo de diluciones con un factor de 2, dependiendo de la sensibilidad del organismo que se estuviera evaluando.

Resultados (cuando se dispuso de ellos)

Organismo	Comp. N.º y CIM ₉₀ (µg/mL)			
	27	19	2	10
<i>S.aureus</i> ATCC 29213	0.06	0.125	0.06	
<i>S.aureus</i> ATCC 43300	0.06	0.25	0.06	
<i>S.aureus</i> NRS119	0.06		0.125	
<i>S.aureus</i> NRS120	0.125		0.06	
<i>S.aureus</i> NRS121	0.06		0.125	
Mutante de TolC de <i>E. coli</i>	>8	1	0.25	
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>8	>8	>32	
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	>8	>8		

Organismo	Comp. N.º y CIM ₉₀ (µg/mL)			
	27	19	2	10
<i>M. catarrhalis</i> ATCC 8176	1			

E.3 Propiedades farmacocinéticas y biodisponibilidad oral *in vivo*

5 Las propiedades farmacocinéticas y biodisponibilidad oral *in vivo* del compuesto de los ejemplos se investigó/investiga en ratones Swiss macho (alimentados) después de una única administración en bolo intravenosa (i.v.) y oral (p.o.). Para las formulaciones i.v. y p.o., el compuesto se disolvió/disuelve en una solución de HP-β-CD al 20%. El pH de las formulaciones era/es de aproximadamente 4. Todas las formulaciones i.v. fueron isotónicas.

Resultados

	Comp. N.º 10	Comp. N.º 14	Comp. N.º 27
i.v.			
Dosis (mg/kg)	2.5	2.5	2.5
n	3	3	3
C ₀ (ng/mL)	3402	4550	3350
Aclaramiento plasmático Cl (L/h/kg)	1.2	0.36	0.75
Vd _z (L/kg)	2.0	1.0	1.2
ABC _{0-inf} (ng.h/mL)	2165	6699	3562
Semivida (t _{1/2}) (h)	1.2	2.0	1.1
p.o.			
Dosis (mg/kg)	10	10	10
n	3	3	3
C _{máx} (ng/mL)	3740	3927	4637
T _{máx} (h)	0.5	1.0	0.5
ABC _{0-inf} (ng.h/mL)	7086	23798	12618
Semivida (t _{1/2}) (h)	2.0	2.8	2
Biodisponibilidad oral (%)	78	90	89

E.4 Eficacia *in vivo*

10 El concepto del estudio del efecto *in vivo* de un compuesto antibacteriano mediante el tratamiento de ratones infectados por vía intraperitoneal se introdujo en 1911 para la optocina contra los neumococos (Morgenroth y Levy, 1911). La popularidad del modelo se debe a su facilidad de uso con experimentos de corta duración, infecciones reproducibles y parámetros de valoración simples.

Método

15 Se emplea una cepa ATCC 29213 de *S. aureus* sensible a la meticilina para infectar ratones Swiss hembra albinos. Un cultivo bacteriano de caldo de infusión de cerebro y corazón (BHI) se inocula el día antes de la infección, se incubaba a 37 °C durante la noche y se diluye en caldo BHI virgen hasta la concentración deseada. Se realiza una inyección intraperitoneal (i.p.) de ~5x10⁹ unidades formadoras de colonias (CFU) en uno de los cuadrantes inferiores laterales del abdomen. Tras la inoculación, los ratones se guardan en sus jaulas con observación diaria para detectar el desarrollo de signos de infección o su muerte. Para el tratamiento de ratones, se puede utilizar tanto la vía p.o. como i.v., y cada ratón se trata de forma individual por una sonda nasogástrica o por inyección i.v. En este modo se evalúan tanto soluciones como suspensiones. El parámetro empleado para monitorizar el curso de la infección y el efecto del tratamiento es la muerte o la supervivencia de los animales a los 3 días posinfección. Ya que la muerte también puede deberse a efectos secundarios tóxicos, se incluye un grupo de control no infectado

20

constituido por 3 ratones tratados con la dosis más alta del compuesto evaluado.

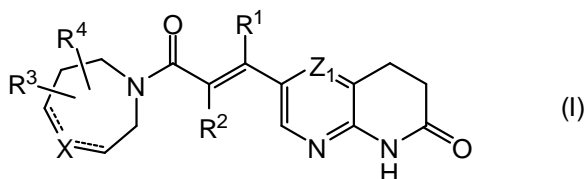
Resultados

Los compuestos de la invención/ejemplos presentan unas buenas propiedades de eficacia *in vivo*, por ejemplo, los compuestos pueden exhibir tales propiedades según se determina por el % de supervivencia (tras la prueba anterior).

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

5 X representa C y uno de los dos enlaces ----- representa un doble enlace (y el otro representa un enlace sencillo);
o

X representa N (en cuyo caso ambos enlaces ----- representan enlaces sencillos);

Z₁ representa CH o N;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

10 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxi o halo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con heteroarilo;

15 y, cuando los sustituyentes R³ y R⁴ están situados en posiciones adyacentes, dichos R³ y R⁴ se pueden juntar para formar un radical de fórmula =CH-CH=CH-CH=, siempre que X represente carbono y los dos enlaces ----- representen un enlace sencillo;

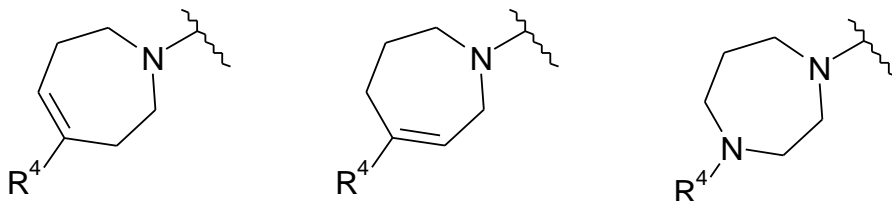
arilo es fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno individualmente entre halo, hidroxi, alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro y amino;

20 heteroarilo es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, tetrahidrotiofenilo o quinolinilo;

donde cada heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)carbonilo o fenilo;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25 2. El compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, donde el anillo que contiene X representa:



3. El compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde:

Z₁ representa CH;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

4. El compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 3 (o si procede, en la reivindicación 2), donde

X representa C y uno de los dos enlaces ----- representa un doble enlace (y el otro representa un enlace sencillo);
o

5 X representa N (en cuyo caso ambos enlaces ----- representan enlaces sencillos);

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halo;

R⁴ es halo, arilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo;

10 y, cuando los sustituyentes R³ y R⁴ están situados en posiciones adyacentes, dichos R³ y R⁴ se pueden juntar para formar un radical de fórmula =CH-CH=CH-CH=, siempre que X represente carbono y los dos enlaces ----- representen un enlace sencillo;

arilo es fenilo; fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno individualmente entre halo, alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₄;

15 heteroarilo es tiofenilo, pirrolilo, tiazolilo o triazolilo;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno.

6. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R³ es representa hidrógeno.

20 7. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R³ representa alquilo C₁₋₄ o halo.

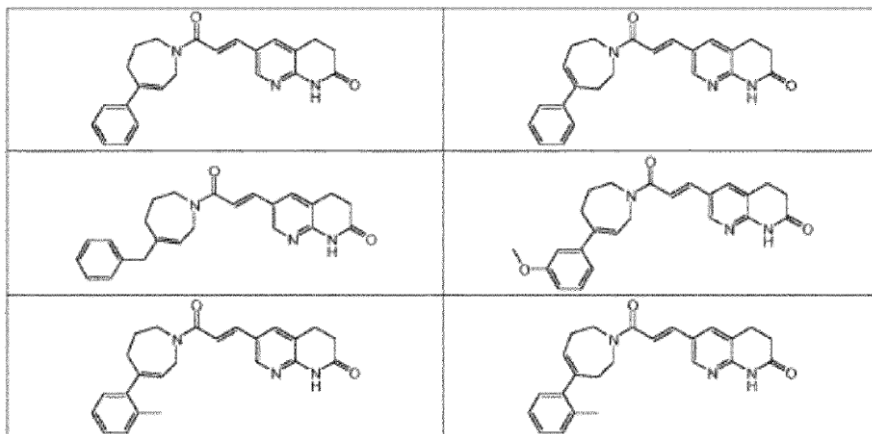
8. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R⁴ es arilo.

9. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R⁴ es heteroarilo.

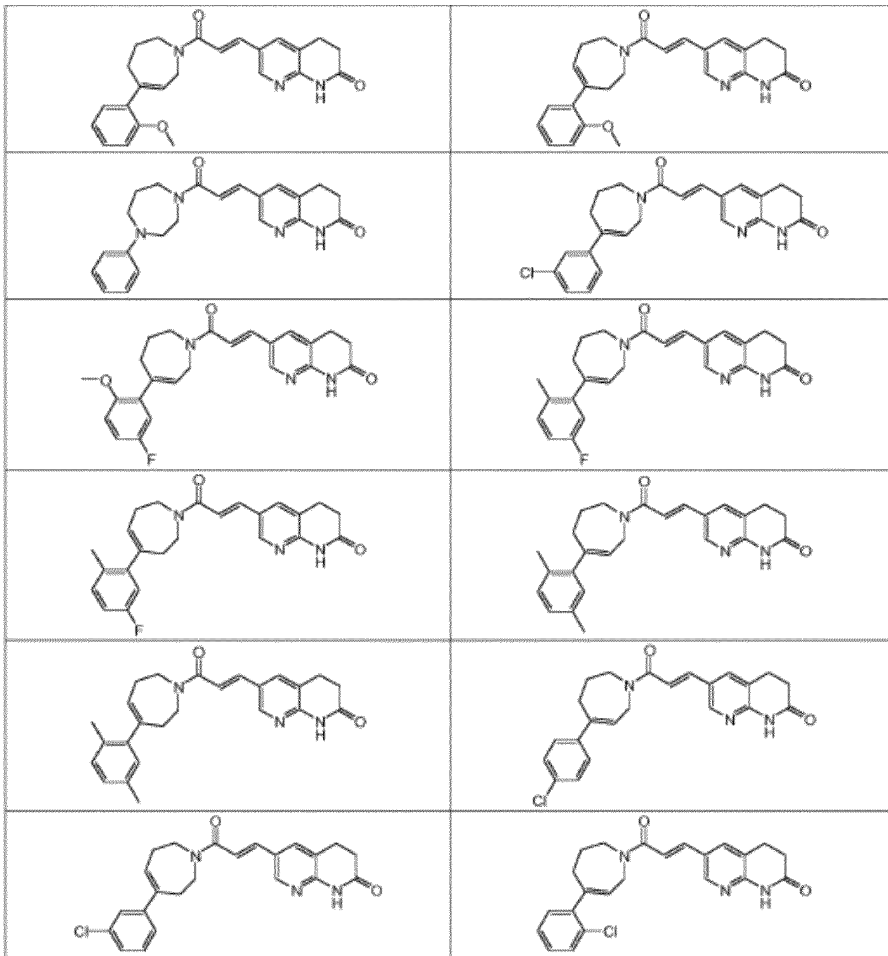
25 10. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R⁴ es alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo.

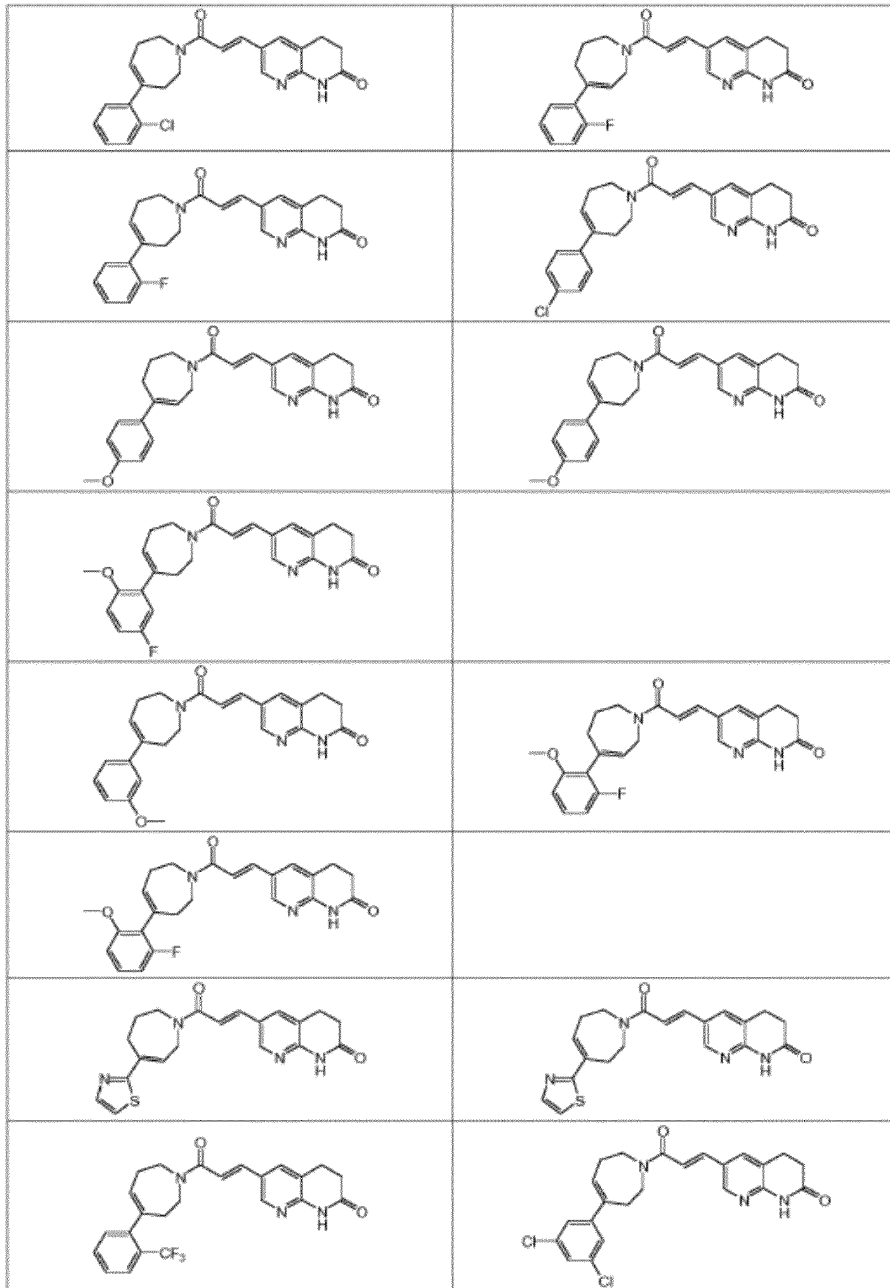
11. El compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-9, donde X representa carbono y los dos enlaces ----- representan un enlace sencillo, y R³ y R⁴ están situados en posiciones adyacentes y se juntan para formar un radical de fórmula =CH-CH=CH-CH=.

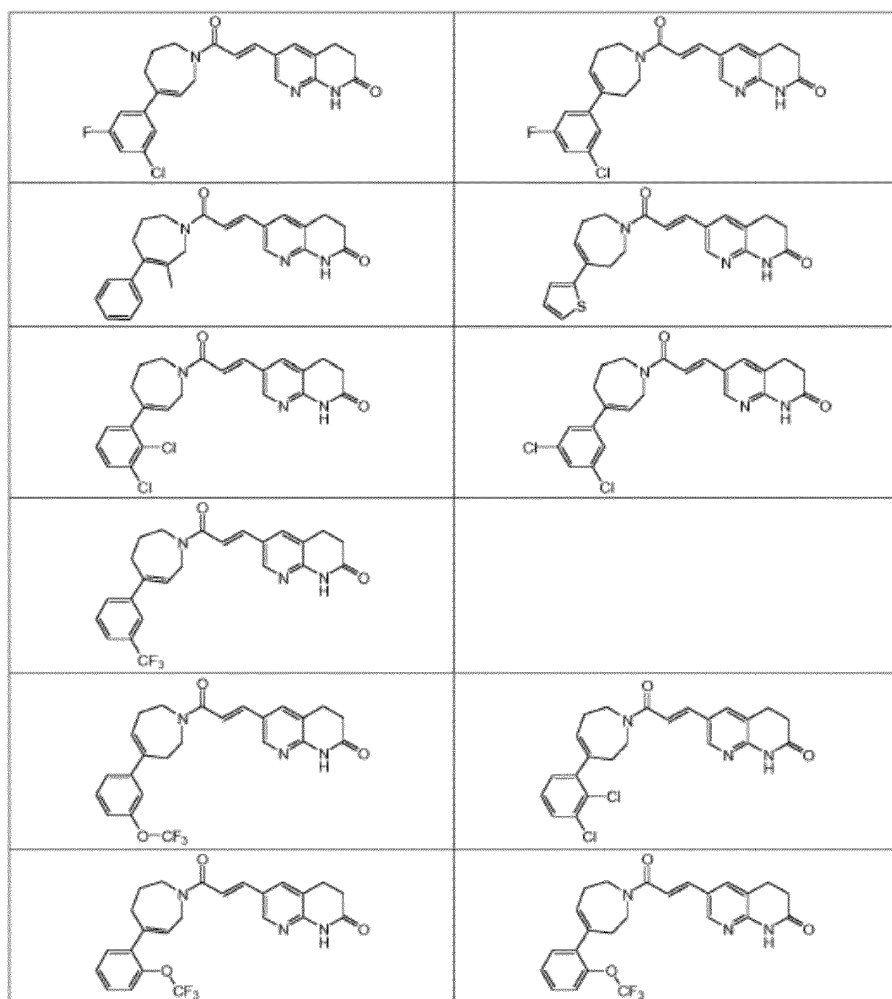
12. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:



30

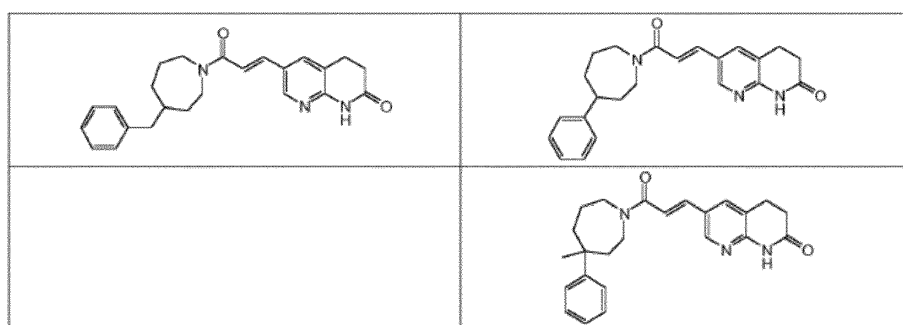






o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto seleccionado entre los siguientes:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 14, donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-13 se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un compuesto de la reivindicación 13 para su uso como medicina.

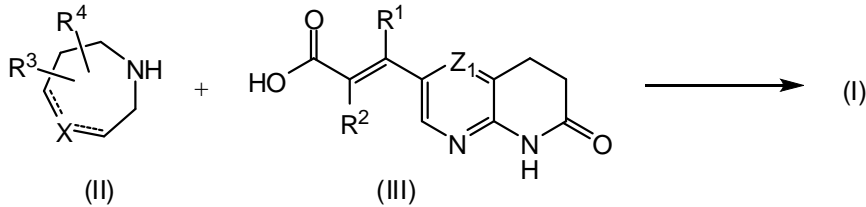
17. Un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 un compuesto de la

reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

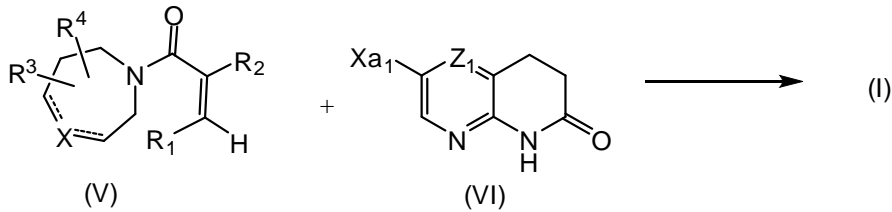
18. Un compuesto para su uso según se reivindica en la reivindicación 17, donde la infección bacteriana es provocada por una bacteria que expresa una enzima FabI.

19. Un proceso para preparar compuestos de fórmula (I), según se definen en la reivindicación 1:

5 (i) haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III),



(ii) haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (V) con un intermedio de fórmula (VI),



10 donde X^{a1} representa un grupo saliente adecuado y los otros elementos son como se han definido en la reivindicación 1;

o; si se desea; un compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o, por el contrario, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) se convierte en una forma de base libre con álcali.