



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 293 980**

(51) Int. Cl.:

<b>C07C 259/18</b> (2006.01)	<b>C07C 311/37</b> (2006.01)
<b>C07C 317/32</b> (2006.01)	<b>C07D 295/14</b> (2006.01)
<b>C07D 205/04</b> (2006.01)	<b>C07D 207/09</b> (2006.01)
<b>C07D 207/14</b> (2006.01)	<b>C07D 207/12</b> (2006.01)
<b>C07D 211/58</b> (2006.01)	<b>C07D 307/22</b> (2006.01)
<b>C07D 211/70</b> (2006.01)	<b>C07C 323/42</b> (2006.01)
<b>C07D 333/60</b> (2006.01)	<b>C07D 213/53</b> (2006.01)
<b>C07D 209/18</b> (2006.01)	<b>C07D 307/54</b> (2006.01)
<b>C07D 333/38</b> (2006.01)	<b>C07D 215/54</b> (2006.01)
<b>C07D 317/46</b> (2006.01)	<b>C07D 307/85</b> (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01914329 .6**

(86) Fecha de presentación : **12.01.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1246795**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **09.10.2002**

(54) Título: **Agentes antibacterianos.**

(30) Prioridad: **13.01.2000 US 175892 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2008**

(73) Titular/es: **Amgen Inc.**  
**One Amgen Center Drive**  
**Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

(72) Inventor/es: **Li, Leping;**  
**Chen, Xiaoqui;**  
**Fan, Pingchen;**  
**Mihalic, Jeffrey Thomas y**  
**Cutler, Serena**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

**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

Agentes antibacterianos.

## 5 Antecedentes de la invención

La resistencia a los antibióticos disponibles actualmente ha creado una necesidad de nuevos agentes antibióticos. Las infecciones, causadas por organismos tales como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, se han hecho crecientemente resistentes a los antibióticos aprobados actualmente. Por ejemplo, los problemas clínicamente significativos incluyen cepas *S. aureus* resistentes a la meticilina, las cuales son resistentes a todos los antibióticos actuales excepto a la vancomicina (un fármaco de último recurso debido a severos efectos secundarios), y una cepa de enterococos de *E. faecium* resistente a la vancomicina que se ha encontrado ahora de manera universal. Incluso organismos adquiridos comunitariamente tales como el *Streptococcus pneumoniae* son crecientemente resistentes a agentes antimicrobianos, siendo un número significativo de aislados resistentes a la penicilina y a cefalosporinas de amplio espectro.

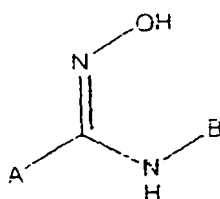
La aparición y difusión de organismos bacterianos resistentes está fundamentalmente causada por la adquisición de genes resistentes a fármacos, dando como resultado un amplio espectro de resistencia a antibióticos (por ejemplo, beta-lactamasas mutantes resistentes a cefalosporina de amplio espectro encontradas en diversos organismos bacterianos). El intercambio genético de genes de resistencia múltiple, mediante transformación, transducción y conjugación, combinado con presiones selectivas en establecimientos tales como hospitales en los que existe el uso intenso de terapias con antibióticos, potencia la supervivencia y proliferación de cepas bacterianas resistentes a agentes antimicrobianos producidas, por ejemplo, por mutantes espontáneos. Aunque la amplitud con la cual las bacterias desarrollan resistencia a fármacos antimicrobianos y la velocidad con la cual lo hacen varía con diferentes tipos de fármacos, se ha desarrollado inevitablemente resistencia a todos los agentes antimicrobianos (véase, Gold y Moellering, Jr., *New England J. Med.*, vol. 335, (no. 19), págs. 1445-1453, (1996)).

Para prevenir o retardar la formación de una población patógena resistente, debe poderse disponer de diferentes productos químicos que sean eficaces contra un bacterio que cause una enfermedad particular. Por ello, existe una necesidad de identificar compuestos que puedan penetrar y destruir específicamente la célula bacteriana patógena, o detener su desarrollo sin afectar de manera negativa igualmente a su huésped humano, animal, o planta.

Una vía para lograr este objetivo implica el uso de compuestos dirigidos a ARN polimerasa. De acuerdo con ello, es necesario en la técnica nuevos compuestos que sean inhibidores eficaces de ARN polimerasa bacteriana y que sean útiles como agentes antibacterianos. La presente invención proporciona dichos compuestos conjuntamente con procedimientos para su uso.

## Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos antibacterianos que tienen la fórmula:



o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma;

en la que:

A es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, nitro, fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo y -R<sup>16</sup>R<sup>17</sup> en donde R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o están combinados con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros conteniendo opcionalmente heteroátomos adicionales como miembros del anillo y conteniendo opcionalmente sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxilo, amino, acetamida y fenilo, y en el que al menos uno de los sustituyentes sobre el grupo fenilo es -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>; y

B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, fenilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos anteriores mezclados con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

- En otro aspecto aún, la presente invención proporciona procedimientos para controlar el desarrollo bacteriano sobre una superficie no humana o no animal que comprenden la puesta en contacto de la superficie con un compuesto que tiene la fórmula anterior.

## Descripción de la invención

### Definiciones

El término “alquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se especifique lo contrario, una cadena recta o ramificada, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinación de los mismos, el cual puede estar totalmente saturado, mono- o poli-insaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, conteniendo el número de átomos de carbono designados (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término “alquilo”, salvo que se indique lo contrario, se entiende que incluye igualmente aquellos derivados de alquilo definidos con más detalle más adelante como “heteroalquilo”, “cicloalquilo” y “alquilenos”. El término “alquilenos” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente obtenido de un alcano, tal como se ejemplifica por -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Típicamente, un grupo alquilo tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que contienen 10 o menos átomos de carbono. Un “alquilo inferior” o “alquilenos inferior” es un grupo alquilo o alquilenos de cadena más corta, conteniendo generalmente ocho o menos átomos de carbono.

Los términos “alcoxi”, “alquilamino” y “alquiltio” (o tialcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. De manera similar, el término dialquilamino se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos alquilo unidos que pueden ser el mismo o diferentes.

El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, salvo que se especifique lo contrario, una cadena recta o ramificada estable, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, constituida del número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, N, Si y S, y en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente estar oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente estar cuaternizado. Los heteroátomos O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar situado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, y -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Igualmente incluidos en el término “heteroalquilo” se encuentran aquellos radicales descritos con más detalle más adelante como “heteroalquilenos” y “heterocicloalquilo”. El término “heteroalquilenos” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado a partir de heteroalquilo, tal como se ejemplifica mediante -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-S-H<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. Para los grupos heteroalquilenos, los heteroátomos pueden ocupar igualmente cualquiera o ambos de los terminales de la cadena. Además aún, para los grupos de enlace alquilenos y heteroalquilenos, no se implica orientación del grupo de enlace.

Los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo”, por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, salvo que se especifique lo contrario, versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperacinilo, 2-piperacinilo, y similares.

Los términos “halo” o “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se especifique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, los términos tales como “fluoroalquilo”, se entienden que incluyen monofluoroalquilo y polifluoroalquilo.

El término “arilo”, usado solo o en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) significa, salvo que se especifique lo contrario, un sustituyente aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados conjuntamente o enlazados covalentemente. Los anillos pueden contener cada uno de ellos desde cero hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los grupos arilo que contienen heteroátomos pueden denominarse como “heteroarilo” y pueden estar unidos al resto

de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, piracínilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purínilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinoleilo, 5-isoquinoleilo, 2-quinoxalínilo, 5-quinoxalínilo, 3-quinoleilo, y 6-quinoleilo. Los substituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo anteriormente indicados están seleccionados entre el grupo de substituyentes aceptables anteriormente descritos. El término “arilalquilo” se entiende que incluye aquellos radicales en los cuales un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) o un grupo heteroalquilo (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, “alquilo”, “heteroalquilo” y “arilo”) se entiende que incluyen tanto formas substituidas como no substituidas del radical indicado. Más adelante se proporcionan los substituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Los substituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos frecuentemente denominados como alquilenilo, alqueniilo, heteroalquilenilo, heteroalqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniilo, y heterocicloalqueniilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR''R'', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -CN y NO<sub>2</sub> en un número que varía desde cero hasta (2N+1), en donde N es el número total de átomos de carbono en dicho radical, R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) no substituido, arilo no substituido, arilo substituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi no substituidos o grupos aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, estos pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' se entiende que incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la exposición anterior de substituyentes, un experto en la técnica comprenderá que el término “alquilo” en su sentido más amplio se entiende que incluye grupos tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, y similares). Preferiblemente, los grupos alquilo tendrán desde 0-3 substituyentes, más preferiblemente 0, 1 ó 2 substituyentes, salvo que se especifique lo contrario.

De manera similar, los substituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y están seleccionados entre: halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R'', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', NR'-C(O)NR''R'', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias abiertas sobre el sistema de anillos aromáticos; y en los que R', R'' y R''' están independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilo y heteroarilo no substituido, (arilo no substituido)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y (arilo no substituido)-oxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Dos de los substituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente ser reemplazados con un substituyente de la fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en donde T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2. Como alternativa, dos de los substituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente ser reemplazados con un substituyente de la fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en donde A y B son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede opcionalmente ser reemplazado con un doble enlace. Como alternativa, dos de los substituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente ser reemplazados con un substituyente de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, en donde s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. El substituyente R' en -NR' y -S(O)<sub>2</sub>NR' está seleccionado entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no substituido.

Tal como se usa aquí, el término “heteroátomo” se entiende que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término “sales aceptables farmacéuticamente” se entiende que incluye sales de los compuestos activos que son preparados con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los substituyentes particulares que se encuentren sobre los compuestos aquí descritos. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases aceptables farmacéuticamente incluyen sal de sodio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos aceptables farmacéuticamente incluyen los derivados a partir de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógenocarbónico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales derivadas a partir de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maléico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfóni-

co, p-toluenosulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. Igualmente, se incluyen sales de aminoácidos tal como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., y otros, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, vol. 66, págs. 1-19, (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como

ácidas lo cual permite que los compuestos se conviertan bien en sales de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto principal de la manera convencional. La forma principal del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por otra parte las sales son equivalentes a la forma principal del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en una forma de pro-fármaco. Los pro-fármacos de los compuestos aquí descritos son aquellos compuestos que fácilmente experimentan cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los pro-fármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los pro-fármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se introducen en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se entiende que están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se entiende que están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

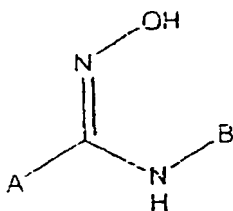
Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se entiende que todos ellos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Igualmente, los compuestos de la presente invención pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, se entiende que están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

### Descripción de las realizaciones

Se da por entendido que cualquier ejemplo proporcionado en la descripción que no caiga dentro del alcance de la reivindicación 1, no está destinado a formar parte de la invención y está presente únicamente con fines informativos.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos antibacterianos que tiene la fórmula:



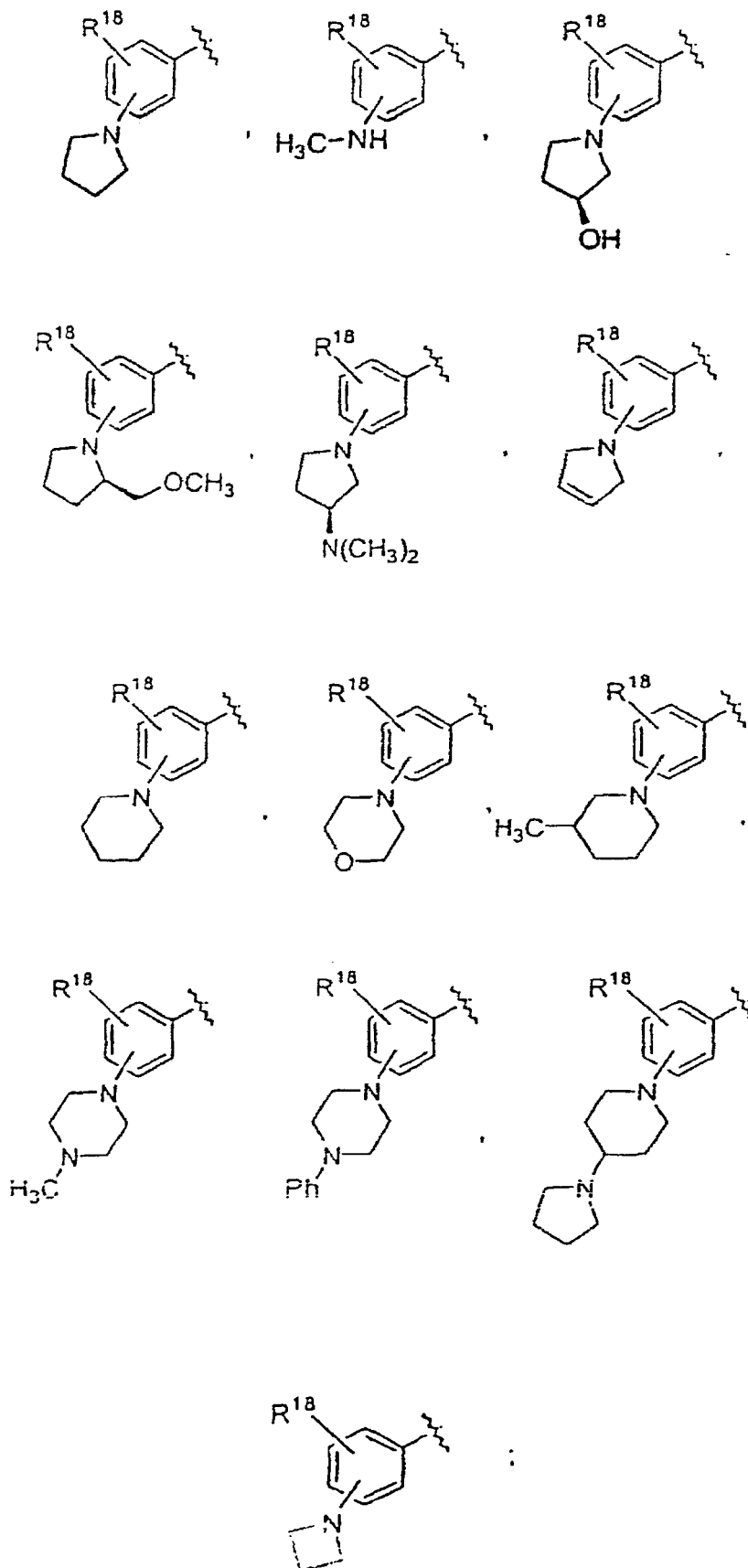
o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma;

en la que:

A es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, nitro, fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo y  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  en donde  $\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{17}$  están seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) y heteroalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) o están combinados con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros conteniendo opcionalmente heteroátomos adicionales como miembros del anillo y conteniendo opcionalmente sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), heteroalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), hidroxilo, amino, acetamida y fenilo, y en el que al menos uno de los sustituyentes sobre el grupo fenilo es  $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ; y

B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), heteroalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, fenilo, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y fenoxi.

Preferidos además aún para compuestos de la fórmula, se encuentran aquellos en los que la letra A representa un grupo fenilo sustituido seleccionado entre:



en los que  $R^{18}$  es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo( $C_1-C_4$ ), haloalquilo( $C_1-C_4$ ), haloalcoxi( $C_1-C_4$ ), nitro y halógeno; o

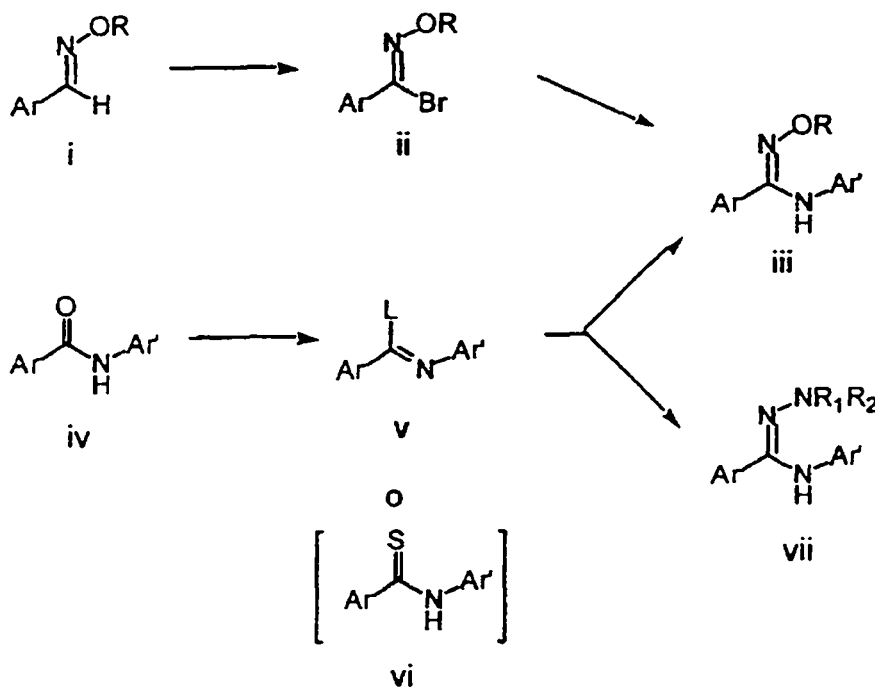
en los que  $R^{18}$  es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo( $C_1-C_4$ ), haloalquilo( $C_1-C_4$ ), haloalcoxi( $C_1-C_4$ ) y nitro.

En un grupo particularmente preferido de realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula II, en la que A es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), haloalquilo( $C_1-C_4$ ), haloalcoxi( $C_1-C_4$ ), halógeno y  $-NR^{16}R^{17}$  en donde  $R^{16}$  y  $R^{17}$  están seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo( $C_1-C_8$ ) y heteroalquilo( $C_1-C_8$ ) o están combinados con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros conteniendo opcionalmente heteroátomos adicionales como miembros del anillo y conteniendo opcionalmente sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por alquilo( $C_1-C_8$ ), heteroalquilo( $C_1-C_8$ ) y fenilo, y B es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo( $C_1-C_4$ ), haloalquilo( $C_1-C_4$ ), haloalcoxi( $C_1-C_4$ ), halógeno, fenilo y fenoxi.

#### Síntesis de hidroxiamidina y derivados relacionados

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando materiales fácilmente disponibles o compuestos intermedios conocidos. Los esquemas siguientes proporcionan una diversidad de vías de síntesis para la producción de los compuestos sujeto. Un experto en la técnica comprenderá que pueden usarse igualmente procedimientos adicionales. Los grupos Ar y Ar' se entiende que indican un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. Adicionalmente, los grupos designados como R, R' y R'' se entiende que indican, en un sentido muy general, un radical alquilo o acilo (incluyendo versiones de heteroátomos y sustituidas de los mismos). El Esquema I ilustra la preparación de bisarilhidroxiamidina y derivados relacionados. Una oxima i puede oxidarse con una diversidad de agentes halogenantes, tal como blanqueantes, N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS), a una halooxima ii. El tratamiento de ii con una aril amina nucleófila, preferiblemente en la presencia de otra base de amina terciaria, tal como trietilamina, en un disolvente polar, tal como dimetilformamida, proporciona iii. Como alternativa, iii puede sintetizarse a partir de una amida iv. El compuesto iv se convierte a un compuesto intermedio más reactivo v tras tratamiento con un agente activante, tal como pentacloruro fosforoso, tricloruro de fosforilo, anhídrido triflico, o en vi tras tratamiento con pentasulfuro fosforoso (o reactivo de Lawesson). La reacción del compuesto intermedio activado v o vi con hidroxiamina (o alcóxiamina) proporciona iii. Como alternativa, la reacción de v y vi con hidracina o una hidracina sustituida conduce a vii.

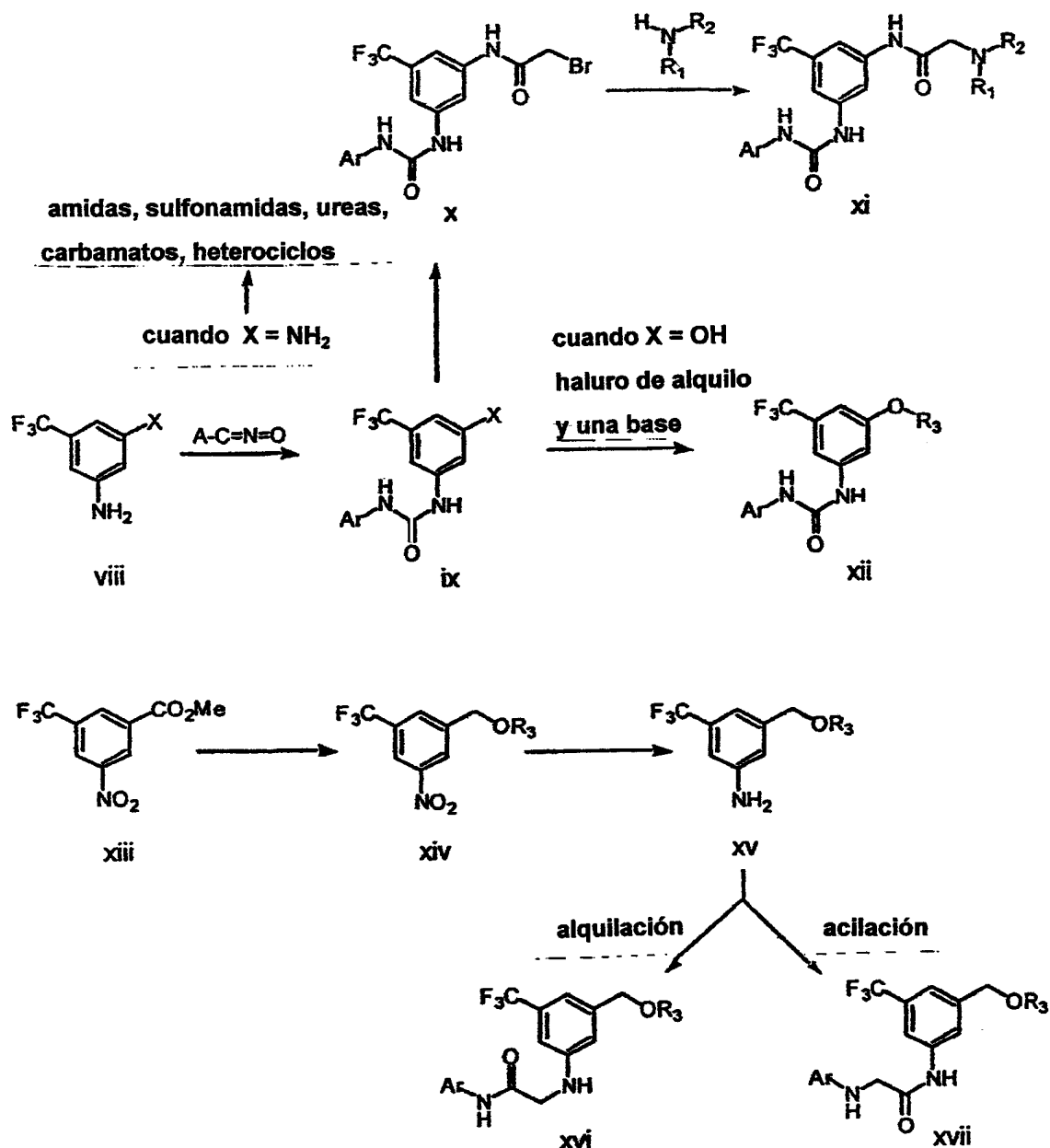
Esquema I



El Esquema II subraya la preparación de diversos análogos que portan estructuras de núcleo de no hidroxiamidina. Partiendo del compuesto de bencenotrifluoruro 1,3,5-trisustituido fácilmente accesible vii, el grupo amino reaccionó selectivamente con un arilisocianato para producir el compuesto de urea ix. El grupo x, el cual podría ser un amino,

hidroxi, halo, o un carboxilo, se funcionalizó, a continuación, por diferentes vías para proporcionar análogos más elaborados (tal como xi y xii), tal como se representa en el esquema de síntesis. Como alternativa, partiendo de una material de partida diferente y además fácilmente disponible, tal como la estructura xiii, la parte superior de la molécula se derivó con el fin de introducir los sustituyentes deseados, tal como un éter en la estructura xiv, dejando la mitad inferior de la molécula para una manipulación estructural posterior. Específicamente, el grupo nitro en xiv se redujo usando  $\text{SnCl}_2$  como el agente reductor o hidrogenación sobre Pd/C a la anilina correspondiente xv. A su vez, la anilina se transformó en una diversidad de medios, tal como intensa acilación y alquilación, para incorporar la estructura de aminoacetamida que porta los grupos arilos deseados.

Esquema II



#### Evaluación de compuestos como agentes antibacterianos

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse para determinar la actividad antibacteriana en una diversidad de formatos de ensayos conocidos para los expertos en la técnica. Los ensayos específicos para seleccionar el compuesto el más apropiado para usar dependerá, típicamente, de la bacteria o infección a la cual se dirige. Un ensayo común implica la evaluación de los compuestos como inhibidores de ARN polimerasa. En este ensayo, se combinó tampón (KCl 250 mM, glicerol al 5%,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, 0,1 mg/ml de BSA) con B-M.E. 6 mM, ADN molde



PT5, y 1,3 ug/rxn de ARN polimerasa de *E. coli* saturada con Sigma<sup>70</sup> (Epicenter). A continuación, el compuesto se agregó de manera tal que no excediera a DMSO al 5%. A continuación, se agregaron trifosfatos nucleótidos a la concentración siguiente: ATP, CTP y UTP 250 uM con CTP 100 uM frío y CTP alfa <sup>32</sup>P 50 uM. La mezcla se incubó durante 10 minutos aproximadamente a 37°C. Se agregó una carga de tampón [2X] y, a continuación, la mezcla se trató sobre una PAGE desnaturalizante de urea al 6% hasta que el azul de bromocresol alcanzó el borde de la placa. El gel se agitó (aproximadamente 20 minutos en MeOH al 10% y ácido acético al 10%, para eliminar la urea) y, a continuación, se secó (aproximadamente 55 minutos aproximadamente a 85°C (BioRad Gel Drier) y se expuso a una Phospho Imaging Plate durante 1 hora. A continuación, la placa se leyó sobre un Fujix Bas 1000 Imaging System y se cuantificó usando software McBas v2.0. Puede calcularse una IC50 (en uM) como la concentración de un fármaco que reduce la actividad de la enzima al 50% del control.

Para las determinaciones de la MIC para bacterias seleccionadas, se re-suspendieron bacterias en desarrollo en fase log a una concentración de 1x10<sup>5</sup> bacterias por ml en medio LB. Se agregó el compuesto y se hicieron diluciones al doble. El volumen final en la placa de 96 pocillos es aproximadamente de 100 ul. La placa se incubó a 37°C en la oscuridad con agitación. Después de 16 horas de incubación, el desarrollo se controló mediante lectura A600 o median inspección visual. La MIC se definió como la concentración mínima de fármaco que da como resultado la inhibición del desarrollo visible de bacterias bajo las condiciones descritas (anteriores) en el "National Committee for Clinical Laboratory Standards 1993. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A3; National Committee for Clinical Laboratory Standards: Villanova, PA".

#### *Formulaciones y administración de agentes antibacterianos*

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral, tópica y parenteral. Así, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente, o intraperitonealmente. Igualmente, los compuestos aquí descritos pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse transdérmicamente. De acuerdo con ello, la presente invención proporciona igualmente composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente y, o bien un compuesto de la fórmula (I), o bien una sal aceptable farmacéuticamente de un compuesto de la fórmula (I).

Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos aceptables farmacéuticamente pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar igualmente como diluyentes, agentes aromatizantes, ligantes, conservantes, agentes desintegradores de comprimidos, o un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades ligantes necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado.

Los polvos y comprimidos contienen, preferiblemente, desde 5% hasta 70% del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" se entiende que incluye la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un vehículo que proporciona una cápsula en la cual el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, el cual está, de este modo, asociado con él. De manera similar, se incluyen los sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y pastillas pueden usarse como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para la preparación de supositorios, en primer lugar, se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa de manera homogénea en ella, tal como mediante agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte dentro de moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y, de esta forma, solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propileno glicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución, en solución de polietileno glicol acuoso.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y agregando los colorantes, aromas, estabilizadores y espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Igualmente incluidas se encuentran las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aro-

mas, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica se presenta en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Igualmente, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello, o la propia pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ajustarse a desde 0,1 mg hasta 1000 mg, preferiblemente 1,0 mg hasta 100 mg de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición puede contener igualmente otros agentes terapéuticos compatibles.

En el uso terapéutico para el tratamiento de infecciones bacterianas, los compuestos usados en el procedimiento farmacéutico de la invención se administran a la dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg al día. Un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg es la preferida. No obstante, las dosificaciones, pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la severidad de la afección a tratar, y del compuesto a usar. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular entra dentro de la experiencia del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores de la dosis óptima del compuesto. A continuación, la dosificación se incrementa mediante pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo bajo las circunstancias existentes. Por motivos de conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si así se desea.

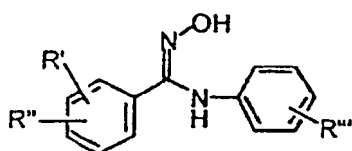
Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración, no estando destinados a limitar el alcance de la invención. De acuerdo con la limitación de las reivindicaciones, ciertos ejemplos se han cancelado. Ciertos ejemplos, los cuales caen fuera del alcance de las reivindicaciones, se han mantenido para fines informativos.

### Ejemplos

Los reactivos y disolventes usados más adelante pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales tal como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los espectros de RMN- $^1\text{H}$  se registraron sobre un espectrómetro de RMN Varian Gemini de 400 MHz. Los picos significativos se tabularon en el siguiente orden: número de protones, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplote; br s, singlete ancho)) y constantes de acoplamiento en Hertzios. Los espectros de masa por ionización de electrones (EI) se registraron sobre un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A. Los resultados de la espectrometría de masas se registraron como la relación de masa en función de la carga, seguido de la abundancia relativa de cada ión (entre paréntesis). En las tablas, se registró un único valor m/e para el ión  $\text{M}+\text{H}$  (o se anotó como  $\text{M}-\text{H}$ ) que contenía los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden en todos los casos a las fórmulas esperadas. El análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) se llevó a cabo sobre un espectrómetro de masas por electropulverización Hewlett Packard 1100 MSD, usando la HPLC HP1 100 para el suministro de la muestra. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a una concentración de 0,1 mg/ml y se infundieron 1 microlitro con el disolvente de suministro dentro del espectrómetro de masas, el cual se escaneó desde 100 hasta 1500 daltons. Todos los compuestos podrían haber sido analizados en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua 1:1 con ácido acético al 1% como el disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados más adelante podrían haber sido igualmente analizados en el modo ESI negativo, usando  $\text{NH}_4\text{OAc}$  2 mM en acetonitrilo/agua como disolvente de suministro.

### Ejemplo 1

(Para información únicamente)



(Z)

Compuesto de fórmula (Z):  $\text{R}' = 3\text{-CF}_3$ ,  $\text{R}'' = \text{H}$ , y  $\text{R}''' = \text{H}$

### Formación de N-aril benzamida substituida

A una solución agitada de anilina (5,0 g, 53,7 mmol) y trietilamina (15 ml, 107 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó una solución de cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (9,5 g, 45,5 mmol, disponible de Aldrich Chemical Co.)

## ES 2 293 980 T3

en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) gota a gota. Después de 30 minutos de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N tres veces, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el producto amida, el cual fue altamente puro y se usó sin purificación adicional.

### 5 Formación de hidroxí amidina

La mezcla de N-fenil-3-trifluorometilbenzamida procedente del apartado anterior (4,0 g, 15,1 mmol) y pentacloruro fosforoso (4,0 g, 1,25 equiv., 18,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml), se calentó a 70°C durante 5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente bajo presión reducida, se agregó tolueno y la mezcla se evaporó nuevamente. El material residual se disolvió en acetonitrilo y se agregó a una solución de hidroxiamina preparada mediante agitación de sal de hidrocloreto de hidroxiamina (2,60 g, 37,5 mmol) y trietilamina ((10,5 ml, 75 mmol) en acetonitrilo a 0°C durante 1 hora. Después de agitación durante una noche a 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyéndose con hexano/EtOAc 6:1 hasta 3:1, proporcionando 2,5 g de producto puro, con 59,2% de rendimiento. <sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,8 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H). MS (ES+): 280 [M+H]<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 13

(Para información únicamente)

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-NO<sub>2</sub>, R'' = 4-Cl, y R''' = 3-Cl*

Si siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, substituyendo la 3-cloroanilina por anilina y substituyendo el cloruro 4-cloro-3-nitrobenzoilo por cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe con un rendimiento del 80%. <sup>1</sup>H (DMSO) δ 11,2 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H). MS (ES+): 328 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 14

35 *Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-NO<sub>2</sub>, R'' = 4-pirrolidin-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

Los compuestos del epígrafe se prepararon calentando una muestra del compuesto (0,5 g, 1,51 mmol) procedente del Ejemplo 13 con pirrolidina (5 equivalentes) en DMSO (3 ml) a 80°C durante 4 horas, seguido de lavados acuosos típicos y purificación cromatográfica.

40 NMR-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,1 Hz, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 8 Hz, 1H), (dm, J = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,58 (dm, J = 8,1 Hz, 1H), 3,20 (m, 4H), 1,97 (m, 4H). MS (ES+): 361 [M+H]<sup>+</sup>.

### 45 Ejemplo 16

(Para información únicamente)

50 *Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-F, y R''' = H*

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto substituyendo el cloruro 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoilo por cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (rendimiento del 35,6%).

55 <sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,8 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H). MS (ES+): 299 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 17

60 (Para información únicamente)

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-F, y R''' = 3-Cl*

65 El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto substituyendo el cloruro 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoilo por cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo y substituyendo la 3-cloroanilina por anilina (rendimiento del 31,7%).

## ES 2 293 980 T3

$^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  11,0 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS (ES+): 333 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 18

(Para información únicamente)

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-N<sub>3</sub>, y R''' = 3-Cl*

10

Etapa 18a. Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, excepto substituyendo el cloruro 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoilo por cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo y substituyendo la 3-cloroanilina por anilina, se obtuvo la N-3-clorofenil 4-fluoro-3-trifluorometilbenzamida correspondiente.

15 Etapa 18b. Una muestra de la amida anterior se trató en DMSO con NaN<sub>3</sub> en DMSO a 110°C durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó intensamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando 3-clorofenil 4-azido-3-trifluorometilbenzamida.

20 Etapa 18c. La mezcla de N-3-clorofenil 4-azido-3-trifluorometilbenzamida procedente de la Etapa 18b (5,8 g, 17,0 mmol) y pentacloruro fosforoso (4,4 g, 1,25 equiv., 21,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml), se calentó a 70°C durante 5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se agregó tolueno y se evaporó nuevamente. El material residual se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se agregó a la solución de hidroxiamina preparada mediante agitación de sal hidrociluro de hidroxiamina (4,0 g, 57,5 mmol) y trietilamina (16 ml, 115 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a 0°C durante 1 hora. Después de agitación durante una noche a 0°C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyéndose con hexano/EtOAc 6:1 hasta 3:1, proporcionando 4,5 g de producto puro, con 70% de rendimiento.

30

$^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  11,1 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS (ES+): 358 [M+H]<sup>+</sup>.

### 35 Ejemplo 19

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-NH<sub>2</sub>, y R''' = 3-Cl*

40 A una solución del compuesto azido-substituido (325 mg, 0,91 mmol) procedente del Ejemplo 1 anterior en EtOH-THF (6/1 ml) a 0°C, se agregó una solución recién preparada de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (308 mg, 1,37 mmol, 1,5 equiv.) en NaOH 2 N. El análisis mediante TLC reveló que la reacción se había completado en 30 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite, el cual se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con salmuera y acetato de etilo. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyéndose con hexano/EtOAc 3:1, proporcionando 233 mg de producto puro, con 77% de rendimiento.

45

$^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  10,5 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,8 (s, 2H). MS (ES+): 330 [M+H]<sup>+</sup>.

50

### Ejemplo 21

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-morfolin-1-ilo, y R''' = H*

55 Una muestra del compuesto 4-F procedente del Ejemplo 16 se calentó con morfolina (5 equivalentes) en DMSO a 80°C durante 4 horas. Se obtuvo el compuesto del epígrafe después de lavados acuosos típicos y purificación cromatográfica.

60 NMR- $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  10,7 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 3,0 Hz, 4H), 2,86 (t, J = 3,0 Hz, 4H). MS (ES): 366 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## ES 2 293 980 T3

### Ejemplo 22

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-pirrolidin-1-ilo, y R''' = H*

Una mezcla del compuesto 4-F procedente del Ejemplo 16 (0,035 g, 0,117 mmol) y pirrolidina (0,068 ml, 0,82 mmol) en DMSO (1 ml), se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtAcO/hexanos de 30-40%, proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,038 g, 95%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,30 (m, 4H), 1,90 (m, 4H). MS (ES): 350 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(3-metil)piperidin-1-ilo, y R''' = H*

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los procedimientos usados para el Ejemplo 22 anterior, partiendo del compuesto del Ejemplo 16 (0,06 g, 0,2 mmol), 3-metilpiperidina (0,234 ml, 2 mmol) y DMSO (1 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtAcO/hexanos de 30-40%, proporcionando el compuesto deseado en forma de un aceite (0,029 g, 38%).

NMR-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,29 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,73 (m, 5H), 0,99 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H). MS (ES): 378 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 24

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(4-metil)piperidin-1-ilo, y R''' = H*

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los procedimientos usados para el Ejemplo 22, partiendo de una muestra del compuesto del Ejemplo 16 (0,06 g, 0,2 mmol), 4-metilpiperidina (0,236 ml, 2 mmol) y DMSO (1 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-40%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (0,027 g, 36%).

NMR-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,95 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,40 (m, 4H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz). MS (ES): 378 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 25

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(4-metil)piperacina-1-ilo, y R''' = H*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), 1-metilpiperacina (0,311 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 2 días y, a continuación, a 140°C durante otras 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 5-25%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,138 g, 91%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). MS (ES): 379 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 26

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(4-fenil)piperidin-1-ilo, y R''' = H*

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los procedimientos usados para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,06 g, 0,2 mmol), 1-fenilpiperacina (0,206 ml, 2 mmol) y DMSO (1 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-40%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido (0,027 g, 23%).

## ES 2 293 980 T3

NMR-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,15 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 2H), 6,97 (m, 4H), 6,89 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,11 (m, 4H). MS (ES): 441 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 27

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-piperidin-1-ilo, y R''' = H*

10 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los procedimientos usados para la síntesis del Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,06 g, 0,2 mmol), piperidina (0,198 ml, 2 mmol) y DMSO (1 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-40%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (0,036 g, 50%).

15 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 1,45-2,70 (m, 6H). MS (ES): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 28

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-acetidinilo, y R''' = H*

25 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), acetidina (0,189 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 110°C durante 14 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-40%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 67%).

30 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,80 (m, 4H), 1,45-2,70 (m, 6H). MS (ES): 336 [M+H]<sup>+</sup>.

### 35 Ejemplo 29

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(S)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-ilo, y R''' = H*

40 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16, (S)(+)-2-metoximetilpirrolidina (0,346 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 2 días. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-45%, proporcionando el producto en forma de un aceite (0,04 g, 25%).

45 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,65-1,90 (m, 3H). MS (ES): 394 [M+H]<sup>+</sup>.

### 50 Ejemplo 30

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-[(R)-3-dimetilamino]pirrolidin-1-ilo, y R''' = H*

55 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), (R)(+)-3-dimetilaminopirrolidina (0,355 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 5-25%, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,105 g, 67%).

60 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,22 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,71 (quint, J = 7,8 Hz, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,09 (m, 1H), 1,74 (quint, J = 9,4 Hz, 1H). MS (ES): 393 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## ES 2 293 980 T3

### Ejemplo 31

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-[(±)-2-metil]pirrolidin-1-ilo, y R''' = H*

5 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), 2-metilpirrolidina (0,286 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 1,5 días. La purificación se realizó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 25-35%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 62%).

10 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,5 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H). MS (ES): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 32

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-[(R)-3-hidroxi]pirrolidin-1-ilo, y R''' = H*

20 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), (R)(+)-3-pirrolidinol (0,233 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante una noche. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 60-100%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 68%).

25 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,10 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,84 (m, 1H). MS (ES): 366 [M+H]<sup>+</sup>.

### 30 Ejemplo 33

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-[(S)-2-hidroximetil]pirrolidin-1-ilo, y R''' = H*

35 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), (S)(+)-2-hidroximetilpirrolidina (0,276 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante una noche. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 60-100%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 33%).

40 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,74 (m, 3H). MS (ES): 380 [M+H]<sup>+</sup>.

### 45 Ejemplo 34

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilo, y R''' = H*

50 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), 4-(1-pirrolidinil)piperidina (0,432 g, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 2,5 días. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de NH<sub>4</sub>OH al 0-10% en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 30%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,105 g, 61%).

55 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,67 (m, 6H), 1,50 (m, 2H). MS (ES): 433 [M+H]<sup>+</sup>.

### 60 Ejemplo 35

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-pirrolidin-1-ilo, y R''' = H*

65 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), pirrolina (0,215 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 1,5 días. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-45%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,062 g, 45%).

## ES 2 293 980 T3

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,20 (s, 4H). MS (ES): 348 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 36

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-ciclobutilamino, y R''' = H*

10 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 16 (0,12 g, 0,4 mmol), ciclobutilamina (0,239 ml, 2,8 mmol) y DMSO (1,5 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-40%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 72%).

15 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 6,66 (m, 3H), 5,37 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,69 (m, 2H). MS (ES): 350 [M+H]<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 37

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-ciclopentilamino, y R''' = 3-Cl*

25 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), ciclopentilamina (0,201 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 20 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-35%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,08 g, 67%).

30 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,43-1,70 (m, 6H). MS (ES): 398 [M+H]<sup>+</sup>.

### 35 Ejemplo 38

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-pirrolidin-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

40 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), pirrolidina (0,175 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 110°C durante una noche. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-35%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,06 g, 52%).

45 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,35 (m, 4H), 1,89 (m, 4H). MS (ES): 384 [M+H]<sup>+</sup>.

### 50 Ejemplo 39

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-piperidin-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

55 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), piperidina (0,208 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-35%, proporcionando el producto en forma de un sólido (0,05 g, 42%).

60 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,82 (m, 4H), 1,61 (m, 4H), 1,52 (m, 2H). MS (ES): 398 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 40

65 *Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-pirrolidin-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 3-pirrolina (0,208 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a



## ES 2 293 980 T3

cabo a 120°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30% como eluyente, proporcionando el producto en forma de un sólido (0,08 g, 87%).

- 5 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,6 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,22 (s, 2H). MS (ES): 382 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 41

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-bencilamino, y R''' = 3-Cl*

- 15 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), bencilamina (0,23 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 1,5 días. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-35%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,08 g, 64%).

- 20 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,50 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,15-7,35 (m, 6H), 7,05 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 9,1, 9,1 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,9 Hz, 2H). MS (ES): 420 [M+H]<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 42

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(tetrahidrofur-2-il)amino, y R''' = 3-Cl*

- 30 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), tetrahidrofurilamina (0,217 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 1,5 días. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 35-45%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,045 g, 36%).

- 35 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 1,75-2,0 (m, 3H), 1,59 (m, 1H). MS (ES): 414 [M+H]<sup>+</sup>.

### 40 Ejemplo 43

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(3-dimetilamino)propilamino, y R''' = 3-Cl*

- 45 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 3,3-dimetilaminopropilamina (0,264 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 1,5 días. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de NH<sub>4</sub>OH al 2,5-5% en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 30%, proporcionando el producto en forma de un aceite (0,035 g, 28%).

- 50 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,38 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,71 (m, 2H). MS (ES): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

### 55 Ejemplo 44

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-acetidino, y R''' = 3-Cl*

- 60 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), acetidina (0,25 g, 4,38 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 110°C durante 18 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-40%, proporcionando el producto en forma de un aceite (0,022 g, 20%).

- 65 NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,51 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 2,26 (m, 2H). MS (ES): 370 [M+H]<sup>+</sup>.

## ES 2 293 980 T3

### Ejemplo 45

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-[(R)-(+)-3-hidroxi]pirrolidin-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), (R)-(+)-3-pirrolidinol (0,175 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante una noche. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 60-80%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 75%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H, ancho), 3,52 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,85 (m, 1H). MS (ES): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 46

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-ciclopropilmetilamino, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), ciclopropilmetilamina (0,182 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 20 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-35%, proporcionando el producto en forma de un aceite (0,08 g, 69%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,80 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,35 (s, 1H, ancho), 3,52 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). MS (ES): 384 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 47

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(3-hidroxi)propilamino, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 3-amino-1-propanol (0,161 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 20 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 60-90%, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,07 g, 60%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,80 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). MS (ES): 388 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 48

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(2-metoxietil)amino, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 2-metoxietilamina (0,183 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 20 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 45-60%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,065 g, 56%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,49 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H). MS (ES): 388 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 49

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(3-metilamino)pirrolidin-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 3-metilaminopirrolidina (0,224 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 100°C durante una noche. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel

## ES 2 293 980 T3

de sílice con un gradiente de elución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0-5% en  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 30%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 40%).

5 NMR- $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  10,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,1-3,55 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). MS (ES): 413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 50

10

*Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3\text{-CF}_3$ ,  $R'' = 4\text{-propilamino}$ , y  $R''' = 3\text{-Cl}$*

15 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), propil-amina (0,173 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante una noche. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-35%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (0,05 g, 45%).

20 NMR- $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  10,51 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (m, 3H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,64 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ES): 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 51

25

*Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3\text{-CF}_3$ ,  $R'' = 4\text{-(3-amino)pirrolidin-1-ilo}$ , y  $R''' = 3\text{-Cl}$*

30 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 3-aminopirrolidina (0,173 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 100°C durante 20 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0-5% en  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 30%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,075 g, 63%).

35 NMR- $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  10,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,28 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,70 (m, 1H). MS (ES): 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 52

40

*Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3\text{-CF}_3$ ,  $R'' = 4\text{-(3-hidroxi)pirrolidin-1-ilo}$ , y  $R''' = 3\text{-Cl}$*

45 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 3-pirrolidinol (0,175 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 100°C durante 20 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 60-80%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,083 g, 69%).

50 NMR- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,60 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,35 (s, 1H, ancho), 3,54 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,84 (m, 1H). MS (ES): 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 53

55

*Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3\text{-CF}_3$ ,  $R'' = 4\text{-pentilamino}$ , y  $R''' = 3\text{-Cl}$*

60 Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), n-pentilamina (0,243 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante una noche. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos del 30%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (0,083 g, 69%).

65 NMR- $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  10,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,77 (m, 3H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ES): 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ES 2 293 980 T3

### Ejemplo 54

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-alilamino, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), alil-amina (0,158 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante una noche. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos del 30-35%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (0,08 g, 72%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,86 (m, 2H). MS (ES): 370 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 55

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(1,2,3,6-tetrahidro)piridin-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,192 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 130°C durante 24 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos del 30-35%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,035 g, 30%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,80 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,18 (m, 2H). MS (ES): 396 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 56

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-[(R)-3-trifluoroacetomido]-pirrolidin-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), hidrocloreto de (3R)-(+)-3-(trifluoroacetamido)pirrolidina (0,459 g, 2,1 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,585 ml, 4,2 mmol) y DMSO (2 ml). La reacción se llevó a cabo a 100°C durante 18 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos del 40-60%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 13%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 10,65 (s, 1H), 9,66 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H). MS (ES): 495 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 57

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-pirrol-1-ilo, y R''' = 3-Cl*

Un compuesto de muestra procedente del Ejemplo 19 (0,033 g, 0,1 mmol), 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (0,065 ml, 0,5 mmol) y HOAc (1 ml) se calentó a 70°C durante 45 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos del 30-35%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (0,03 g, 79%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO) δ 11,11 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,24 (m, 2H). MS (ES): 380 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 58

*Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-[(R)-3-acetomido]pirrolidin-1-ilo, y R''' = Cl*

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), 3-(N-acetil-N-metilamino)pirrolidina (0,268 g, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 18 horas. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida

## ES 2 293 980 T3

sobre gel de sílice con un gradiente de elución de MeOH/Et-OAc de 0-10%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,103 g, 78%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,80 (s, 1H). MS (ES): 441 [M+H]<sup>+</sup>.

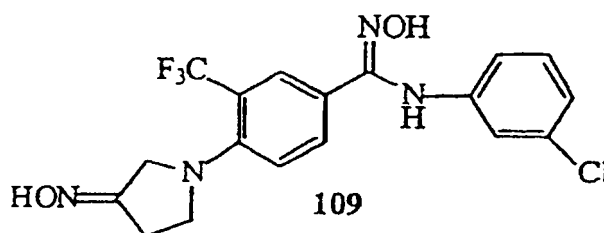
### Ejemplo 59

Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-ciclopropilamino, y R''' = 3-Cl

Sintetizado de acuerdo con el mismo procedimiento tal como se usó para el Ejemplo 22, partiendo de los compuestos del Ejemplo 17 (0,1 g, 0,3 mmol), ciclopropilamina (0,146 ml, 2,1 mmol) y DMSO (1,2 ml). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 2 días. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 60-80%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 45%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  10,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,42 (m, 1H), 0,75 (m, 2H), 0,50 (m, 2H). MS (ES): 370 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 109



Compuesto de fórmula (Z): R' = 3-CF<sub>3</sub>, R'' = 4-(3-hidroxiimino)pirrolidin-1-ilo, y R''' = Cl

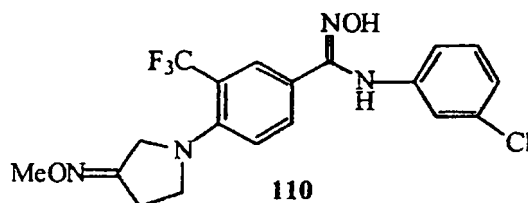
Etap a. Una muestra del compuesto procedente del Ejemplo 52 (0,524 g, 1,31 mmol) se trató con (iPr)<sub>3</sub>SiCl (0,364 ml, 1,7 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,293 ml, 2,1 mmol) y DMAP (0,020 g, 0,16 mmol) en DCM (6 ml) durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 35-45%, proporcionando el compuesto TIPS en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, 47%).

A una mezcla de DMSO (0,131 ml, 1,84 mmol) y DCM (5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó (COCl)<sub>2</sub> (0,46 ml, 2,0 M en DCM) mediante una jeringa. La solución se agitó durante 15 minutos a la baja temperatura. El compuesto protegido TIPS procedente de la Etapa a anterior (0,34 g, 0,613 mmol) se agregó a la solución anterior. La agitación se continuó a la baja temperatura durante un tiempo adicional de una hora, al cabo de cuyo tiempo, se agregó NEt<sub>3</sub> (0,388 ml, 2,79 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. A continuación, se vertió dentro de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, con EtOAc/hexanos al 20% como el eluyente, proporcionando la cetona correspondiente en forma de un sólido de color blanco (0,240 g, 71%).

La cetona anterior (0,066 g, 0,12 mmol) se agitó con hidrocloreuro de hidroxiamina (0,033 g, 0,47 mmol) en MeOH (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se completó la reacción. A continuación, se vertió dentro de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 70-90%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (0,045 g, 91%).

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,77 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,64 (m, 2H). MS (ES): 413 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 110

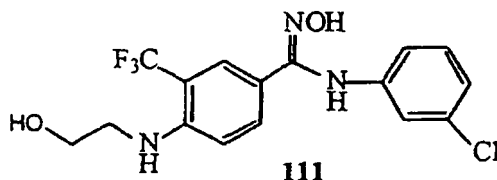


Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3-CF_3$ ,  $R'' = 4-(3\text{-metoxiimino})\text{pirrolidin-1-ilo}$ , y  $R''' = Cl$

El compuesto del epígrafe se preparó tratando una muestra del compuesto intermedio de cetona obtenido en la Etapa a del Ejemplo 200 (0,066 g, 0,12 mmol) y substituyendo el hidrocloreto de metoxiamina (0,030 g, 0,36 mmol) por hidrocloreto de hidroxiamina en la Etapa b.

NMR- $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J = 8,0, 8,0$  Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,50 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,68 (m, 2H). MS (ES): 427  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 111

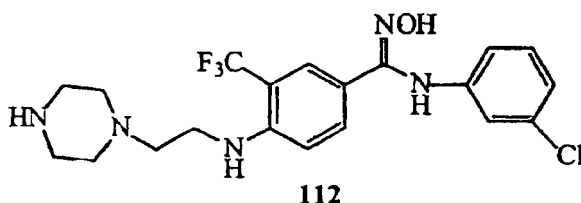


Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3-CF_3$ ,  $R'' = 4-(2\text{-hidroxietilamino})$ -, y  $R''' = Cl$

Una mezcla del compuesto procedente del Ejemplo 17 (0,080 g, 0,24 mmol) y 2-aminoetanol (0,101 ml, 1,68 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 125°C durante 24 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 70-90%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillento (0,036 g, 40%).

NMR- $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J = 7,7, 7,7$  Hz, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,52 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,86 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,22 (m, 2H). MS (ES): 374  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 112

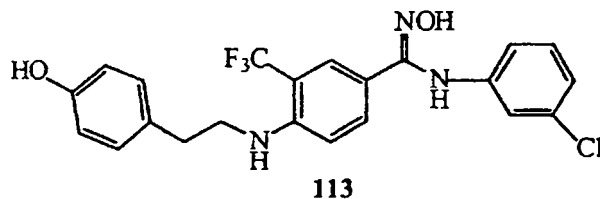


Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3-CF_3$ ,  $R'' = 4-[2-(1\text{-piperacino})\text{etilamino}]$ -, y  $R''' = Cl$

Siguiendo el mismo procedimiento tal como se usó en el Ejemplo 202, excepto substituyendo 1-(2-aminoetil) piperacina por 2-aminoetanol, se obtuvo el compuesto del epígrafe.

NMR- $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J = 7,2, 7,2$  Hz, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,52 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,20 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,35 (m, 4H). MS (ES): 442  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 113

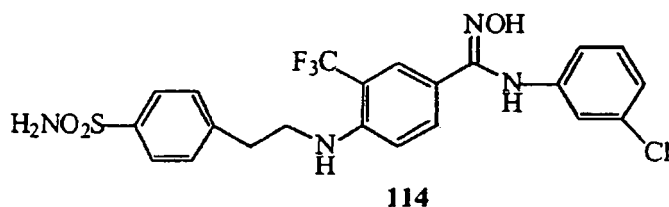


Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3\text{-CF}_3$ ,  $R'' = 4\text{-[2-(4-hidroxifenil)etilamino]-}$ , y  $R''' = \text{Cl}$

Siguiendo el mismo procedimiento tal como se usó en el Ejemplo 202, excepto substituyendo tiromina por 2-aminoetanol, se obtuvo el compuesto del epígrafe.

NMR- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,53 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,82 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 6,52 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,73 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H). MS (ES): 450  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 114



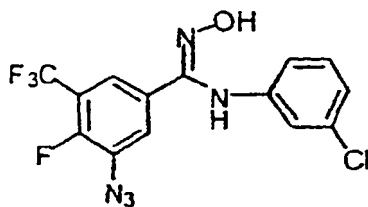
Compuesto de fórmula (Z):  $R' = 3\text{-CF}_3$ ,  $R'' = 4\text{-[2-(4-sulfomoiifenil)etilamino]-}$ , y  $R''' = \text{Cl}$

Siguiendo el mismo procedimiento tal como se usó en el Ejemplo 202, excepto substituyendo 4-(2-aminoetil) bencenosulfonamida por 2-aminoetanol, se obtuvo el compuesto del epígrafe.

NMR- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 dd,  $J = 6,7, 6,7$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,56 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,95 (t,  $J = 8,3$  Hz, 2H). MS (ES): 513  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 115

(Para información únicamente)



Etap a. Se agitó 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoato de metilo (8,80 g, 39,6 mmol, de Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC) con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (60 ml) y ácido  $\text{HNO}_3$  fumante (60 ml) durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió con hielo, se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 10-20%, proporcionando un aceite de color verdoso (8,50 g, 80%).

Etap b. El compuesto de nitrobenzoato procedente de la etapa anterior (8,40 g, 31,46 mmol) se redujo mediante calentamiento con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (28,40 g, 126 mmol) en EtOAc (220 ml) a  $85^\circ\text{C}$  durante dos horas. Después de enfria-

## ES 2 293 980 T3

miento a temperatura ambiente, se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con EtOAc. El total se filtró. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 30-50%, proporcionando anilina en forma de un sólido de color blanco (6,58 g, 88%).

Etapa c. El compuesto de anilina procedente de la Etapa b anterior (6,11 g, 25,78 mmol) se agregó a HCl 6 N (400 ml) para obtener una suspensión. Después de enfriarla a  $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ , se agregó  $\text{NaNO}_2$  (2,135 g, 30,94 mmol, disuelto en agua). Después de mantener la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó  $\text{NaN}_3$  (3,35 g, 51,56 mmol, suspendido en agua) en porciones. Una vez acabada la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyéndose con EtOAc/hexanos al 20%, proporcionando la azida en forma de un sólido de color amarillento (3,08 g, 45%).

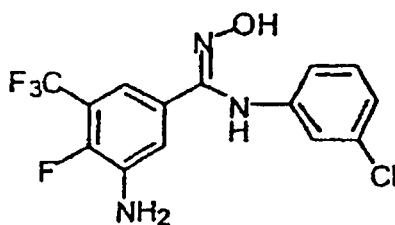
Etapa d. El benzoato azido sustituido procedente de la etapa anterior (3,08 g, 11,70 mmol) se hidrolizó mediante tratamiento con  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,983 g, 23,42 mmol) a temperatura ambiente durante 40 minutos en una mezcla disolvente de THF (70 ml), MeOH (70 ml) y agua (35 ml). A continuación, se vertió sobre HCl al 5% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyéndose con un gradiente de elución de MeOH/EtOAc de 0-10%, proporcionando el ácido en forma de un sólido de color verdoso (2,90 g, 99%). El material contenía un 12% de producto secundario resultante de la sustitución metoxi del átomo de flúor. Este último se separó fácilmente en las etapas siguientes.

Etapa e. A continuación, el ácido procedente de la etapa anterior (1,150 g, 5 mmol) se trató con  $(\text{COCl})_2$  (5,0 ml, 2,0 M/DCM) en DCM (30 ml) en la presencia de 3 gotas de DMF como catalizador durante 2 horas o hasta que cesaron las burbujas. A continuación, se eliminó el disolvente. El cloruro de acilo así obtenido (en DCM) se agregó a otro matraz a  $0^\circ\text{C}$  que contenía 3-cloroanilina (0,582 ml, 5,5 mmol), TEA (2,10 ml, 15 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 10-30%, proporcionando la amida en forma de un sólido de color blanco (0,220 g, 13%, no optimizado).

Etapa f. A continuación, la amida procedente de la etapa anterior (0,220 g, 0,61 mmol) se calentó con  $\text{PCl}_5$  (0,192 g, 0,92 mmol) en 6 ml de 1,2-dicloroetano a  $70^\circ\text{C}$  en un matraz sellado durante 5 horas. A continuación, este se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. El residuo se agitó con  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,127 g, 1,83 mmol) y TEA (0,51 ml, 3,66 mmol) en acetonitrilo (4 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, se vertió sobre HCl al 5% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 20-35%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillento (0,090 g, 39%).

$\text{NMR}^{-1}\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J = 8,0, 8,0$  Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,51 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H). MS (ES): 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 116



**116**

Una muestra del compuesto procedente del Ejemplo 115 (0,300 g, 0,8 mmol) en THF (1 ml) y EtOH (6 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó a una solución previamente mezclada de  $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,271 g, 1,2 mmol) y 4,33 ml de NaOH 2 M a  $0^\circ\text{C}$ , lentamente. Después de 10 minutos, la mezcla se filtró. El filtrado se recogió, se vertió sobre de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de EtOAc/hexanos de 50-80%, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una cera (0,208 g, 75%).



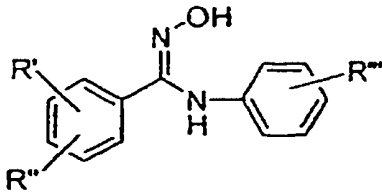
## ES 2 293 980 T3

NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,82 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,09 ((m, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H). MS (ES): 348 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 141

Este ejemplo ilustra los niveles de actividad asociados con compuestos representativos de la invención.

TABLA 1

						
R'	R''	R'''	IC50	B.su	S.au	E.c(tolC)
3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	3-Cl	+++	+++	+++	+++
3-CF <sub>3</sub>	4-F	H	++	++	+	+++
3-NO <sub>2</sub>	4-Cl	H	++	+	+	+
3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	H	+++	++	+++	+++
3-OCF <sub>3</sub>	H	3-Cl	++	++	++	+++
3-Cl	4-Cl	3-F	++	++	++	+++
3-CF <sub>3</sub>	H	3-F	++	++	++	+++
3-CF <sub>3</sub>	H	3-Br	++	+++	++	+++
3-CF <sub>3</sub>	H	3-CN	+	+	+	++
3-CF <sub>3</sub>	H	3-OPh	+	+++	+++	+++
4-Cl	H	3-Cl	+	++	++	+++
3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	+	++	++	+++
IC50: menor de 10 μM, +++; desde 10 hasta 50 μM, ++; mayor de 50 μM, +. MIC bacteriana: menor de 40 μM, +++; desde 40 hasta 125 μM, ++; mayor de 125 μM, +.						

## Ejemplo 141

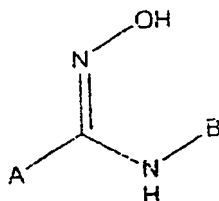
Este ejemplo ilustra los niveles de actividad inhibidora y antibacteriana de ARN polimerasa asociados con compuestos representativos de la invención.

TABLA 2

Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM) de ARN-pol de <i>S. aureus</i>	MIC(μM) de <i>S. aureus</i>	IC <sub>50</sub> (μM) de ARN-pol de <i>E. coli</i>	MIC (μM) de <i>E. coli</i> (tolC)
109	+	+++	++	+++
110	+	++	+	+
111		+	++	+++
112	+	+	++	+++
113		+++	++	+++
114	+	+++	+++	+++
116	+	+++	+++	+++
IC <sub>50</sub> : menor de 10 μM, +++; desde 10-50 μM, ++; mayor de 50 μM, +. MIC bacteriana: menor de 40 μM, +++; desde 40 hasta 125 μM, ++; mayor de 125 μM, +.				

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma;

en la que:

A es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, nitro, fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo y -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> en donde R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o están combinados con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros conteniendo opcionalmente heteroátomos adicionales como miembros del anillo y conteniendo opcionalmente sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxilo, amino, acetamida y fenilo, y en el que al menos uno de los sustituyentes sobre el grupo fenilo es -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>; y

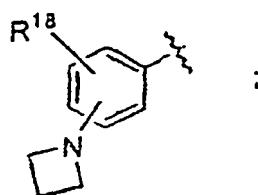
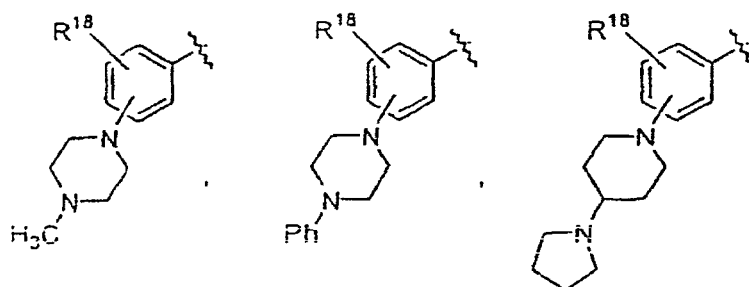
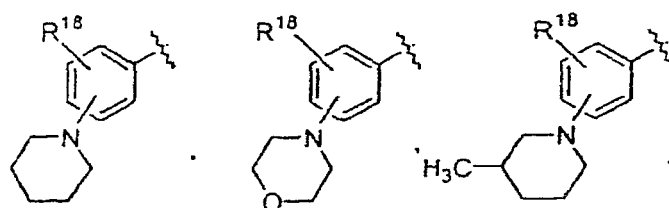
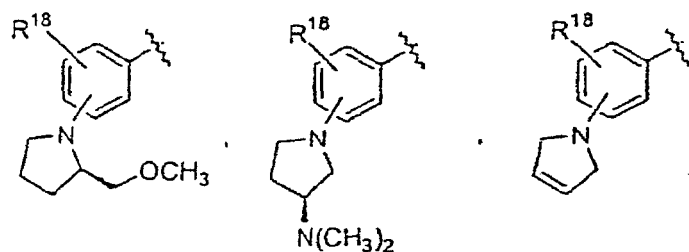
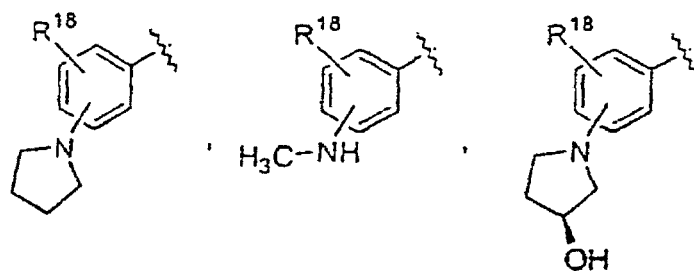
B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, fenilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenoxi.

2. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que A es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, halógeno y -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> en donde R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o están combinados con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros conteniendo opcionalmente heteroátomos adicionales como miembros del anillo y conteniendo opcionalmente sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y fenilo, y B es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, fenilo y fenoxi.

3. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que A es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro y -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> en donde R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o están combinados con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros conteniendo opcionalmente heteroátomos adicionales como miembros del anillo y conteniendo opcionalmente sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y fenilo, y B es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, fenilo y fenoxi.

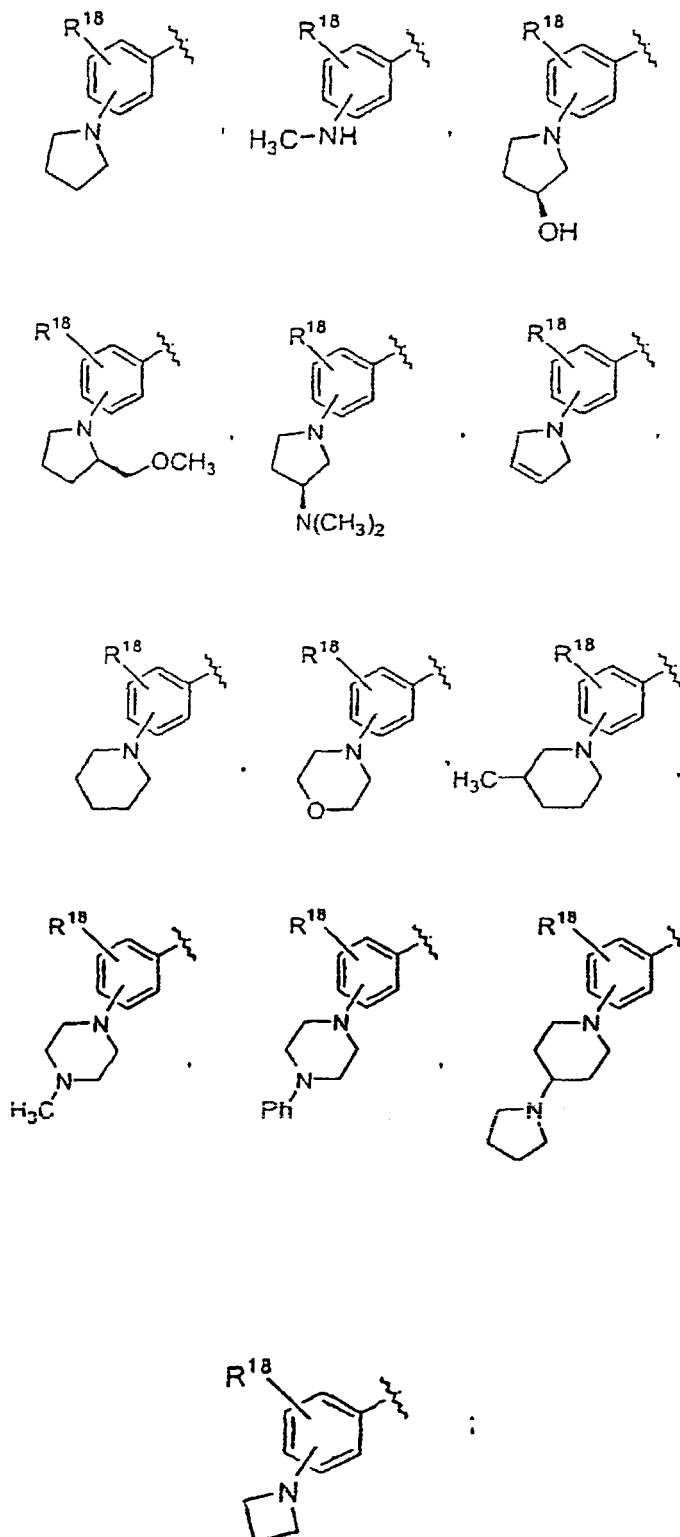
4. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que A es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), nitro, halógeno y -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> en donde R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o están combinados con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno para formar un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros conteniendo opcionalmente heteroátomos adicionales como miembros del anillo y conteniendo opcionalmente sustituyentes adicionales seleccionados entre el grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y fenilo, y B es un grupo fenilo sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y fenoxi.

5. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que A está seleccionado entre el grupo constituido por radicales de las fórmulas:



en los que  $R^{18}$  es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), alcoxi ( $C_1$ - $C_4$ ), heteroalquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), haloalquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), haloalcoxi ( $C_1$ - $C_4$ ), nitro y halógeno.

6. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que A está seleccionado entre el grupo constituido por radicales de las fórmulas:

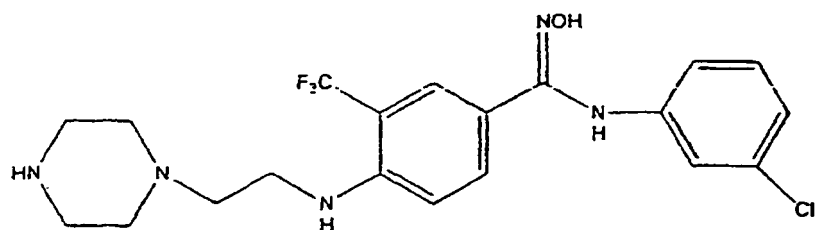


y

en los que  $R^{18}$  es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), heteroalquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_4$ ) y nitro.

ES 2 293 980 T3

7. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 que es:



o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

8. Un procedimiento de reducción del desarrollo bacteriano sobre una superficie no humana o humana, comprendiendo dicho procedimiento la puesta en contacto de dicha superficie con un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

9. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

10. Una composición que comprende un excipiente aceptable farmacéuticamente mezclado con un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.