

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 945**

51 Int. Cl.:

C07D 235/30 (2006.01)

C07D 263/58 (2006.01)

C07D 277/68 (2006.01)

C07D 333/72 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2019** **PCT/US2019/020095**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2019** **WO19169158**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2019** **E 19761545 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024** **EP 3758697**

54 Título: **Nuevas amidas heterocíclicas antimicobacterianas**

30 Prioridad:

28.02.2018 US 201862636328 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.12.2024

73 Titular/es:

CRESTONE, INC. (100.0%)
6075 Longbow Drive Suite 130
Boulder CO 80301, US

72 Inventor/es:

DAY, JOSHUA;
GRAHAM, JAMES;
JARVIS, THALE;
MCFADDIN, ELIZABETH;
OCHSNER, URS;
SUN, XICHENG y
WONG, CHRISTINA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 991 945 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas amidas heterocíclicas antimicobacterianas

Campo técnico

La presente exposición se refiere a nuevos compuestos amida heterocíclicos que resultan útiles en el tratamiento de infección causada por micobacterias tales como las no tuberculosas y las de la tuberculosis. La presente exposición se refiere, además, a métodos para la preparación de los nuevos compuestos y a composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos útiles en el tratamiento de la infección micobacteriana.

Antecedentes de la invención

Las micobacterias siguen siendo patógenos humanos importantes, con frecuencia resistentes a fármacos, en todo el mundo, incluyendo *M. tuberculosis* y las micobacterias no tuberculosas (MNT), históricamente menos apreciadas. La enfermedad MNT pulmonar está creciendo de manera constante en los EE. UU., desde los 86.000 casos en 2010 a se estima que 181.000 casos en 2014, con costes médicos directos asociados de 1.700 millones de dólares de EE. UU. (Strollo, S.E., et al., Ann Am Thorac Soc 12, 1458-1464, 2015). Entre las condiciones pulmonares subyacentes que conducen a una mayor susceptibilidad se incluyen la bronquiectasia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis quística (Marras, T.K., et al., Clin Chest Med 23, 553-567, 2002; De Groote, M.A., et al., Clin Infect Dis 42, 1756-1763, 2006; Adjemian, J., et al Am J Respir Crit Care Med 185, 881-886, 2012; Skolnik, K., et al., Curr Treat Options Infect Dis 8, 259-274, 2016; Cavalli, Z., et al., J Cyst Fibros 16, 579-584, 2017). Otros factores de riesgo son inmunodeficiencia primaria que implica anomalías en la ruta de IL-12, TNF α o IFN- γ (Lake, M.A., et al., BMC Med 14, 54, 2016), una competencia inmunitaria reducida debido a infección por VIH (Vinnard, C., et al., Ann Am Thorac Soc 13, 1951-1955, 2016), o medicación inmunosupresora (Winthrop, K.L., et al., Ann Rheum Dis 72, 37-42, 2013). La epidemiología también refleja factores de riesgo demográfico, tales como una edad >60 años y sexo femenino (Prevots, D.R., et al., Am J Respir Crit Care Med 182, 970-976, 2010; Lake, M.A., et al., BMC Med 14, 54, 2016). La tuberculosis (TB) sigue siendo una amenaza para la salud pública global, con más de dos mil millones de portadores de la infección en todo el mundo. Los bacilos *M. tuberculosis* (Mtb) pueden mantenerse latentes durante periodos de tiempo prolongados; sin embargo, el gran reservorio de infección latente alimenta una creciente población con la enfermedad activa, llegando a un número estimado de 10,4 millones de nuevos casos de TB y 1,7 millones de muertes en 2016 (WHO, 2017). La amplia mayoría de casos de TB ocurren en 30 países con alta carga de la enfermedad (OMS, 2017). En EE. UU., se informaron 9.287 nuevos casos de TB en 2016 (Schmit, K. Tuberculosis - United States. Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report 66, 289-294, 2017). Entre 1999 y 2014, la mortalidad relacionada con la TB en EE. UU. se redujo en más de 50 %, cayendo a 1.021 muertes en 2014, correspondiendo a una tasa de mortalidad de 3,3 muertes relacionadas con TB por cada 1.000.000 personas-año (Vinnard, C., et al., Ann Am Thorac Soc 13, 1951-1955, 2016). En contraste, las muertes relacionadas con NMT se mantuvieron en gran medida sin cambios durante dicho periodo de tiempo, con una tasa de mortalidad de 2,3 muertes relacionadas con NMT por cada 1.000.000 personas-año. La prevalencia de las infecciones de NTM actualmente ha superado la de la TB en algunos países (Low, J.L., et al., Front Microbiol 8, 1539, 2016). Cabe destacar que la epidemiología de las infecciones de NMT mortales está cambiando, con una reducción de los casos en individuos infectados por VIH y un incremento de muertes en mujeres caucásicas de mayor edad (Vinnard, C., et al., Ann Am Thorac Soc 13, 1951-1955, 2016).

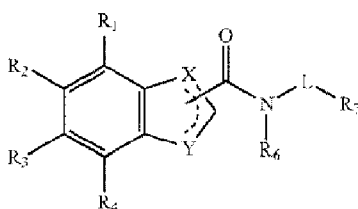
Los patógenos micobacterianos son intrínsecamente resistentes a muchos antibióticos y plantean un enorme problema de salud pública y una amenaza importante al control de enfermedades en todo el mundo (Fonseca, J.D., et al., Int J Infect Dis 32, 94-100, 2015). Los mecanismos de resistencia a antibióticos en *M. tuberculosis* se entienden bastante bien y entre ellos se incluye: 1) resistencia intrínseca a través de una baja permeabilidad de la pared celular, resistencia adquirida mediante mutaciones cromosómicas y mecanismos especializados de resistencia basados en la alteración de la diana, 2) mimetismo de las dianas, o efectos directos sobre el fármaco a través de su modificación, degradación o flujo de salida, y 3) tolerancia fenotípica debido a la epigenética en respuesta a cambios metabólicos o fisiológicos que pueden dar lugar a células persistentes (Nguyen, L. (2016), Arch Toxicol 90, 1585-1604.; Gold, B., et al., Microbiol Spectr 5, 2017; Jansen, R.S., et al., Trends Pharmacol Sci 38, 393-405, 2017). La selección selectiva continua ha conducido a una resistencia acumulada frente a fármacos de primera línea y de segunda línea observada en cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés), extremadamente resistentes a fármacos (XDR, por sus siglas en inglés) y eventualmente, totalmente resistentes a fármaco (TDR, por sus siglas en inglés) (Dorman, S.E., et al., Nat Med 13, 295-298, 2007; Udwadia, Z.F. Thorax 67, 286-288, 2012). Las infecciones por cepas XDR de *M. tuberculosis* ha puesto en riesgo los programas globales de control de la TB. Los casos de TB-XDR sí ocurren en los EE. UU. y presentan un coste medio estimado asociado de 483.000 dólares EE. UU. por caso, y las tasas de mortalidad de la TB-XDR recuerdan a las observadas en la era pre-antibióticos (CDC, 2009).

Aunque los agentes terapéuticos desarrollados para tratar las infecciones de Mtb con frecuencia carecen de actividad contra NTM, sigue siendo un enfoque atractivo iniciar nuevos proyectos de identificación de fármacos para NTM mediante el cribado de una biblioteca de compuestos activos en la TB contra NTM, lo que efectivamente ha resultado en elevadas tasas de identificación positiva (Low, J.L., et al., Front Microbiol 8, 1539, 2016). Entre los fármacos más antiguos, se ha propuesto un posible papel para la clofazimina en los regímenes de tratamiento de NTM, ya que este agente mostraba actividad bactericida y sinergia con amikacina o claritromicina, ambos antibióticos utilizados

habitualmente para tratar las infecciones de NTM (Ferro, B.E., et al., Antimicrob Agents Chemother, 60, 1097-1105, 2016). Los regímenes de tratamiento de NTM difieren según especie, particularmente entre los de crecimiento rápido (RGM, por sus siglas en inglés), que comprende el complejo de *M. abscessus* (*Mabs*) (*M. abscessus*, ssp. *abscessus*, *bolletii* y *massiliensis*), *M. chelonae*, *M. fortuitum* y otros, y los de crecimiento lento, representados por *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera* (complejo de *M. avium*, o MAC, por sus siglas en inglés). En general, el tratamiento farmacológico es largo, costoso y con frecuencia está asociado a toxicidades relacionadas con el fármaco y resultados insatisfactorios (van Ingen, J., et al., Drug Resist Updat 15, 149-161, 2012; Kasperbauer, S.H., et al., Semin Respir Crit Care Med 29, 569-576, 2015). Las opciones de tratamiento para NTM están gravemente limitadas, motivando la presente propuesta para el desarrollo de nuevos agentes antimicobacterianos. El complejo *M. abscessus* en particular es una infección por NTM emergente para la que una terapia eficaz con frecuencia es esquivada, dificultosa y cara (Ballarino, G.J., et al., Respir Med 103, 1448-1455, 2009; Griffith, 2010; Griffith, D.E. (2007). Curr Opin Infect Dis 20, 198-203.; Leber, A., et al., Eur Respir J 37, 1158-1165, 2011). El tratamiento de la infección por *Mabs* normalmente incluye 1 a 2 agentes parenterales, tales como amikacina, cefoxitina, imipenem o tigeciclina, combinados con un macrólido oral, tal como claritromicina o azitromicina (Kasperbauer, S.H., et al., Clin Chest Med 36, 67-78, 2015). Desafortunadamente, un reconocimiento reciente ha revelado que solo 16 % de las cepas de *Mabs* eran sensibles a la claritromicina, mientras que 24 % eran resistentes y 59 % expresaban resistencia a macrólidos inducible por erm (Lee, M., et al., N Engl J Med 367, 1508-1518, 2012). De esta manera, no resulta inesperado que la tasa de curación clínica y microbiológica global de la infección por *Mabs* sea de solo 41 % (Diel, R., et al., Chest 152, 120-142, 2017).

La adquisición de infecciones de NTM ocurre a través de fuentes ambientales (Falkinham, J.O. J Appl Microbiol 107, 356-367, 2009), aunque se ha descrito la transmisión persona a persona de *Mabs* ssp. *massiliense* entre pacientes de fibrosis quística (Bryant, J.M., et al., Science 354, 751-757, 2016). Se han producido epidemias de NTM en hospitales debido a equipos contaminados o a líneas de suministro de agua (Aitken, M.L., et al., Am J Respir Crit Care Med 185, 231-232, 2012; D'Antonio, S., et al., Int J Mycobacteriol 5, 244-247, 2016). Un brote masivo de infecciones de la piel y tejidos blandos en Brasil fue causado por un laparoscopio contaminado con una cepa de *Mabs* ssp. *massiliense* resistente al glutaraldehído al 2 % que se había utilizado para la desinfección (Lorena, N.S., et al., Rev Col Bras Cir 36, 266-267, 2009; Duarte, R.S., et al., J Clin Microbiol 47, 2149-2155, 2010). También se ha informado de brotes de infecciones de RGM no relacionadas con procedimientos médicos, incluyendo epidemias causadas por *Mabs* en aguas recreativas (Dytoc, M.T., et al., Diagn Microbiol Infect Dis 53, 39-45, 2005), *M. gordonae* en agua de boca (Lalande, V., et al., J Hosp Infect 48, 76-79, 2001), o tinta de tatuaje contaminada por *M. chelonae* (Kennedy, B.S., et al., N Engl J Med 367, 1020-1024, 2012).

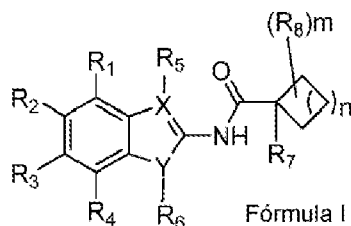
El documento n.º US 2017/044100 A1 (Bishai et al.) da a conocer determinados compuestos de indolamida para el tratamiento de la tuberculosis, incluyendo *M. tuberculosis* resistente a fármacos, y composiciones que comprenden tales indolamidas. Los compuestos presentan la fórmula general:



Descripción resumida de la invención

Ahora se ha encontrado que los compuestos de amida heterocíclica sustituida resultan útiles en el tratamiento de las infecciones micobacterianas. La presente invención se refiere a dichos compuestos antimicobacterianos y sales de los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización en métodos de tratamiento de infecciones micobacterianas, incluyendo infecciones micobacterianas resistentes.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

X se selecciona de C y N,

Y se selecciona de N, O y S,

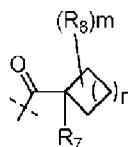
R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H,

halógenos, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado y alquilo C₁-C₆ halogenado,

cuando X es carbono, R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógenos y ciano, donde X es nitrógeno, R₅ está ausente,

cuando Y es nitrógeno, R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, y alquilo sustituido, cuando Y es O o S, R₆ está ausente,

en donde los términos "alquilo" y "alcoxi" en R₁ a R₆ incluyen alquilo y alcoxi de cadena lineal, ramificada y cíclicos, y la fracción



es:

(1R,3S)-1,2,2,3-tetrametilciclopentán-1-carbonilo, 3,3-difluoro-1-metilciclopentán-1-carbonilo, 1-etilciclopentán-1-carbonilo, 1-metilcicloheptán-1-carbonilo, 1,2-dimetilciclopentán-1-carbonilo, 1,3-dimetilciclopentán-1-carbonilo, 1-isobutylciclopentán-1-carbonilo, 5-metilbicyclo[3.3.1]nonán-1-carbonilo, 1-etilciclohexán-1-carbonilo, 1-metilciclohexán-1-carbonilo, ciclooctán-carbonilo, o 3,3,5-trimetilciclohexán-1-carbonilo, o un compuesto seleccionado de N-(1-benzotiofén-2-il)ciclohexanocarboxamida y 3,3,5-trimetil-N-{6-[(trifluorometil)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclohexán-1-carboxamida.

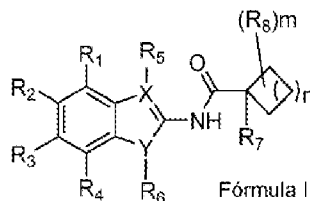
Estas y otras diversas características, así como ventajas, que caracterizan la invención resultarán evidentes a partir de una lectura de la descripción detallada a continuación y una revisión de las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos antimicobacterianos y sales de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos de la presente invención resultan útiles en la protección de pacientes frente a infecciones bacterianas, incluyendo infecciones bacterianas resistentes a antibióticos.

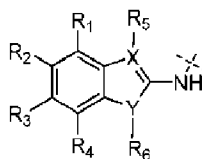
En particular, entre los compuestos antimicobacterianos de la invención se incluyen compuestos de amida heterocíclica.

En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



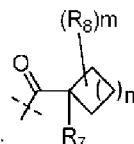
según se define en las reivindicaciones.

Entre las identidades adecuadas para:



se incluyen, aunque sin limitación: 5-trifluorometil-benzo[d]tiazol-2-amina; 6-isopropil-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-butyl-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-etoxibenzo[d]tiazol-2-amina, 6-isopropoxibenzo[d]tiazol-2-amina, 5,7-difluorobenzo[d]tiazol-2-amina, 5,7-diclorobenzo[d]tiazol-2-amina, 5,7-dimetilbenzo[d]tiazol-2-amina, 6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina, 6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina, 6-(terc-butyl)benzo[d]tiazol-2-amina, 7-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina, 6-bromo-4-fluoro-benzo[d]tiazol-2-amina, 5-bromo-benzo[d]tiazol-2-amina, 5-cloro-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-bromo-benzo[d]tiazol-2-amina, 5-fluoro-benzo[d]tiazol-2-amina, 5,6-difluoro-benzo[d]tiazol-2-amina, 4,5,6-trifluoro-

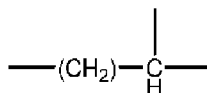
benzo[d]tiazol-2-amina, 4,6-dicloro-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-metil-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-fluoro-benzo[d]tiazol-2-amina, benzo[d]tiazol-2-amina, 6-cloro-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-metoxi-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-trifluorometil-benzo[d]tiazol-2-amina, 4,6-difluoro-benzo[d]tiazol-2-amina y 4-trifluorometil-benzo[d]tiazol-2-amina. Son identidades adecuadas para:



son:

(1R,3S)-1,2,2,3-tetrametilciclopentán-1-carbonilo, 3,3-difluoro-1-metilciclopentán-1-carbonilo, 1-etilciclopentán-1-carbonilo, 1-metilcicloheptán-1-carbonilo, 1,2-dimetilciclopentán-1-carbonilo, 1,3-dimetilciclopentán-1-carbonilo, 1-isobutilciclopentán-1-carbonilo, 5-metilbicyclo[3.3.1]nonán-1-carbonilo, 1-etilciclohexán-1-carbonilo, 1-metilciclohexán-1-carbonilo, ciclooctanocarbonilo y 3,3,5-trimetilciclohexán-1-carbonilo.

En su uso en la presente memoria, el término "alquilo" y términos similares, tales como "alcoxi", incluyen todos los isómeros de cadena lineal, ramificada y cíclica. "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente ramificado, de cadena lineal o cíclica, saturado, con el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₆ se refiere a uno a seis átomos de carbono) que se deriva mediante la eliminación de uno, dos o tres átomos de hidrógeno de un alcano parental. Entre los ejemplos representativos de los mismos se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, metileno y



Los alquilos opcionalmente fluorosustituídos pueden presentar 1 o más sustituciones de F por H en la cadena alquilo. Un ejemplo representativo de un alquilo opcionalmente fluorosustituído es trifluorometilo.

En su uso en la presente memoria, los términos "alqueno" y "alquino" incluyen todos los isómeros de cadena lineal, ramificada y cíclica. Entre los ejemplos representativos de los mismos se incluyen vinilo, etinilo y 1-propinilo. Los alquenos opcionalmente fluorosustituídos pueden presentar 1 o más sustituciones de F por H en la cadena alqueno. Un ejemplo representativo de un alqueno opcionalmente fluorosustituído es fluorovinilo.

Entre los sustituyentes preferentes para los grupos alquilo y alqueno se incluyen, por ejemplo, a menos que se defina de otro modo, halógeno, ciano, azido, nitro, carboxi, alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquil (C₁₋₆)carbamoilo, sulfo, sulfamoilo, mono- o dialquil (C₁₋₆)sulfamoilo, amino, mono- o dialquil (C₁₋₆)amino, acilamino (p. ej. piridiloxi), ureido, alcoxi (C₁₋₆)carbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, arilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆) (p. ej., etoxi e isopropoxi), aciloxi (p. ej., feniloxi, benciloxi y fenetoxi), oxo, acilo, 2-tienoilo, alquil (C₁₋₆)tio, alquil (C₁₋₆)sulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfonilo, hidroxiimino, alcoxi (C₁₋₆)imino, hidrazino, hidrazono, benzohidroximilo, guanidino, amidino e iminoalquilamino. También resultan preferentes 4-formil-piperazín-1-ilo, 4-metilpiperazín-1-ilo, 4-etilpiperazín-1-ilo, 4-fenilpiperazín-1-ilo, 4-pirimidín-2-il-piperazín-1-ilo, hexahidroxi-pirrol[1,2-a]imidazol-1-ilo, morfolín-4-ilo y 3-(2-metoxi-etil)-metil-amino. Entre otros sustituyentes apropiados se incluyen alquiltio, referido a un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es tal como se ha indicado anteriormente. Entre los ejemplos no limitativos de grupos alquiltio adecuados se incluyen metiltio y etiltio. El enlace a la fracción parental es mediante el azufre. Entre los sustituyentes se incluyen, además, alcoxicarbonilo, referido a un grupo alquil-O-CO-. Entre los ejemplos no limitativos de grupos alcoxicarbonilo adecuados se incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace a la fracción parental es mediante el carbonilo. Otro sustituyente adecuado es alquilsulfonilo, referido a un grupo alquil-SO₂. Los grupos alquilsulfonilo preferentes son aquellos en los que el grupo alquilo es un alquilo inferior. El enlace a la fracción parental es mediante el sulfonilo.

En su uso en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático en el que cada anillo comprende entre aproximadamente 6 y aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente entre aproximadamente 6 y aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos" y sustituirse opcionalmente con hasta cinco, preferentemente hasta tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se definen en la presente memoria. Entre los ejemplos no limitativos de grupos arilo adecuados se incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indano, indeno y similares. Las fracciones arilo son bien conocidas y se describen, por ejemplo, en Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13 ed.), R. J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997). Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

En caso de estar sustituidos, un grupo arilo puede presentar hasta tres sustituyentes. Entre los sustituyentes preferentes para el grupo arilo (un "sustituyente de sistema de anillos") se incluyen, por ejemplo, y a menos que se defina de otro modo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, mono a perfluoro-alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alcoxi

C₁₋₆, alquenoxi C₂₋₆, aril-alcoxi C₍₁₋₆₎, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, mono- o dialquil (C₁₋₆)amino, acilamino, nitro, carboxi, alcoxi (C₁₋₆)carbonilo, alquenal (C₁₋₆)oxicarbonilo, alcoxi (C₁₋₆)carbonil-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₆, alquil (C₁₋₆)carboniloxi, carboxi-alquiloxi C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆)carbonil-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil (C₁₋₆)sulfinilo, alquil (C₁₋₆)sulfonilo, sulfamoilo, mono- y dialquil-(C₁₋₆)-sulfamoilo, carbamoilo, mono- y di-alquil (C₁₋₆)carbamoilo, heteroarilo y heterocíclico. Entre otros grupos arilo preferentes se incluyen arilalquilo, referido a un alquilo sustituido con un grupo arilo. Entre otros grupos arilo preferentes se incluyen ariloxi, referido a un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es tal como se ha indicado anteriormente. Entre los ejemplos no limitativos de grupos ariloxi adecuados se incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace a la fracción parental es mediante el oxígeno del éter. El término "arilalquiloxi" se refiere a un grupo arilalquil-O- en el que el grupo arilalquilo es tal como se ha indicado anteriormente. Entre los ejemplos no limitativos de grupos arilalquiloxi adecuados se incluyen benciloxi y fenetiloxi. El enlace a la fracción parental es mediante el oxígeno del éter. Otro arilo preferente es un ariltio, referido a un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es tal como se ha indicado anteriormente. Entre los ejemplos no limitativos de grupos ariltio adecuados se incluyen feniltio y naftiltio. El enlace a la fracción parental es mediante el azufre. Entre otros arilos preferentes se incluyen arilalquiltio, referido a un grupo arilalquil-S- en el que el grupo arilalquilo es tal como se ha indicado anteriormente. Un ejemplo no limitativo de un grupo arilalquiltio adecuado es benciltio. El enlace a la fracción parental es mediante el azufre. Otro arilo preferente es un ariloxicarbonilo, referido a un grupo aril-O-C(O)-. Entre los ejemplos no limitativos de grupos ariloxicarbonilo se incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace a la fracción parental es mediante el carbonilo. Otro grupo similar es un arilalcoxicarbonilo, referido a un grupo arilalquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitativo de un grupo arilalcoxicarbonilo adecuado es benciloxicarbonilo. El enlace a la fracción parental es mediante el carbonilo. Todavía otro grupo similar es un arilsulfonilo, referido a un grupo aril-SO₂-. El enlace a la fracción parental es mediante el sulfonilo.

En su uso en la presente memoria, el término "heteroarilo" referido a hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos incluye por lo menos un elemento anular heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno, solo o en combinación. Preferentemente, el anillo heteroarilo comprende entre 4 y 7, y preferentemente entre 5 y 6 átomos anulares. Entre los ejemplos no limitativos de heteroarilos adecuados se incluyen piridilo, pirazinilo, thienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzothienilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolpiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrilo, benzofurilo, tetrazolilo, indazolilo, purinilo, carbazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzothienilo, 2,3-dihidrobenzotienil-S-óxido, 2,3-dihidrobenzotienil-S-dióxido, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Un sistema de anillos heteroarilo fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y solo necesita incluir un anillo heterocíclico.

En su uso en la presente memoria, el término "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico (preferentemente bicíclico) saturado, aromático o no aromático, que comprende entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 átomos anulares, preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 átomos anulares, en el que uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento diferente de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Convenientemente, el anillo heterocíclico comprende entre 4 y 7, preferentemente entre 5 y 6 átomos anulares. Un sistema de anillos heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y solo necesita incluir un anillo heterocíclico. No hay átomos de oxígeno y/o azufre contiguos presentes en el sistema anular. Los heterocíclicos preferentes contienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6 átomos anulares. El prefijo "aza", "oxa" o "tia" antes del nombre raíz del heterocíclico se refiere a que hay presente como un átomo anular por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente. Cualquier -NH en un anillo heterocíclico puede existir en forma protegida, tal como, por ejemplo, en forma de un grupo -N(Boc), -N(Cbz), -N(Tos) y similar; dichas fracciones protegidas también se consideran parte de la presente invención. El heterocíclico puede sustituirse opcionalmente con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos", que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se definen en la presente memoria. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocíclico puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Entre los ejemplos no limitativos de anillos heterocíclicos monocíclicos adecuados se incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirimidilo, oxazolidinilo y similares.

En caso de estar sustituidos, un grupo heteroarilo o un grupo heterocíclico puede presentar hasta tres sustituyentes. Entre los sustituyentes de este tipo preferentes se incluyen los mencionados anteriormente para un grupo arilo, así como oxo.

En su uso en la presente memoria, los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

En su uso en la presente memoria, el término "acilo" se refiere a un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, en el que los diversos grupos son tal como se ha indicado anteriormente. El enlace a la fracción parental es mediante el carbonilo. Los acilos preferentes contienen un alquilo inferior. Entre los ejemplos no limitativos de grupos acilo adecuados se incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

En su uso en la presente memoria, el término "sustituido" se refiere a que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituye por una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado bajo las

circunstancias existentes no se supere, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables. La expresión "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La expresión "sustituido opcionalmente" se refiere a la sustitución opcional con los grupos, radicales o fracciones especificados.

También debería señalarse que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en la presente memoria se supone que presenta el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias. En el caso de que un grupo funcional en un compuesto se denomine "protegido", ello significa que el grupo en el que se encuentra está en forma modificada para impedir reacciones laterales no deseadas en el sitio protegido al someter el compuesto a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán identificados por el experto habitual en la materia, así como mediante referencia a libros de texto estándares, tales como, por ejemplo, T. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, N.Y.

En el caso de que cualquier variable (p. ej., arilo, heterociclo, R₂, etc.) ocurra más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula (I), su definición en cada aparición será independiente de su definición en cualquier otra aparición.

En el caso de que se utilice en la presente memoria, el término "composición" pretenderá comprender un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos según la invención se proporcionan convenientemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo por lo menos 50 % pura, convenientemente por lo menos 60 % pura, ventajosamente por lo menos 75 % pura, preferentemente por lo menos 85 % pura, más preferentemente por lo menos 95 % pura, especialmente por lo menos 98 % pura, en donde todos los porcentajes se calculan en peso/peso. Una forma impura o menos pura de un compuesto según la invención puede utilizarse, por ejemplo, en la preparación de una forma más pura del mismo compuesto o de un compuesto relacionado (por ejemplo, un derivado correspondiente) adecuado para la utilización farmacéutica.

Se apreciará que determinados compuestos de la presente invención pueden comprender uno o más centros quirales de manera que los compuestos pueden existir en forma de estereoisómeros, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros. La presente invención cubre la totalidad de tales estereoisómeros, y mezclas de los mismos, incluyendo racematos.

De acuerdo con lo anterior, la exposición proporciona los compuestos siguientes:

N-(1-benzotiofén-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, 5-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]biciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, 5-metil-N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)biciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, 5-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]biciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexano-1-carboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)-1-metilcicloheptán-1-carboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)ciclooctanocarboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,6-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, 5-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]biciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5,7-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,6-dicloro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(6-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, 3,3,5-trimetil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida, N-(1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)ciclohexanocarboxamida, 3,3,5-trimetil-N-[6-[(trifluorometil)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida, N-(6-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,7-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(1,3-benzoxazol-2-il)ciclooctanocarboxamida y N-(4,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida.

Los "solvatos" de los compuestos de la invención también se encuentran contemplados en la presente memoria.

En el caso de que se utilice en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de solvente. La asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo la unión por enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el

solvato será capa de aislamiento, por ejemplo en el caso de que se incorpore una o más moléculas de solvente en la malla de cristal del sólido cristalino. El término "solvato" comprende tanto los solvatos en fase solución como aislables. Entre los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados se incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

5 En el caso de que se utilice en la presente memoria, el término "hidrato" es un solvato en el que la molécula de solvente es H₂O.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretenden describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz para inhibir la replicación bacteriana y producir de esta manera el efecto terapéutico, de alivio, inhibición o preventivo deseado.

15 Los compuestos de fórmula (I), tal como se definen en la presente memoria, pueden formar sales que también se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de fórmula (I) en la presente memoria se entiende que incluye referencias a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. La expresión "sal o sales", tal como se utiliza en la presente memoria, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, en el caso de que un compuesto de fórmula (I) contenga tanto una fracción básica, tal como, aunque sin limitación, una piridina o imidazol, y una fracción ácida, tal como, aunque sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y están incluidas dentro de la expresión "sal o sales" tal como se utiliza en la presente memoria. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables) resultan preferentes, aunque otras sales también resultan útiles. Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipite la sal, o en un medio acuoso seguido de liofilización.

25 Entre las sales de adición de ácido de ejemplo se incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como "tosilatos") y similares. Además, los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se comentan, por ejemplo, en S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York, y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web).

35 Entre las sales básicas de ejemplo se incluyen sales amónicas, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalino-térreo, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como diciclohexilaminas, t-butil-aminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de arilalquilo (p. ej., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

45 La totalidad de dichas sales ácidas y sales básicas están destinadas a ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y la totalidad de las sales ácidas y básicas se considera equivalente a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

50 Los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, en forma de una amida o éter de imino). La totalidad de dichas formas tautoméricas se encuentra contemplada en la presente memoria como parte de la presente invención. Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales y solvatos de los compuestos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en la ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se encuentran contempladas dentro del alcance de la presente invención, al igual que los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con la totalidad de otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden presentar la configuración S o R tal como se define en las recomendaciones IUPAC 1974 Recommendations. La utilización de los términos "sal", "solvato" y similares pretende aplicarse igualmente a la sal y solvato de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales o racematos de los compuestos inventivos.

65 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de protección de un paciente frente a una infección micobacteriana. Un paciente puede ser un animal, preferentemente un mamífero, y todavía más preferentemente, un ser humano que presenta o es susceptible de presentar una enfermedad o afección asociada a una infección bacteriana. La protección puede ser profiláctica, es decir, la administración de un compuesto de la

presente invención en la ausencia de una infección bacteriana diagnosticada, o terapéutica, es decir, la administración de un compuesto de la presente invención tras el diagnóstico de una infección bacteriana. La protección puede conseguirse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, al paciente. Una dosis preferente es de entre aproximadamente 0,001 y 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Una dosis especialmente preferente es de entre aproximadamente 0,01 y 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Los métodos de diagnóstico de infección bacteriana en pacientes son conocidos de la técnica. Entre las infecciones bacterianas preferentes para el tratamiento se incluyen las infecciones bacterianas causadas por cualquier tipo o especie de bacteria contra la que los compuestos de la presente invención presenten un efecto antimicobacteriano. Entre los tipos o especies de bacterias particularmente preferentes se incluyen las bacterias gram-positivas y gram-negativas, y entre los tipos bacterianos más preferentes se incluyen las bacterias gram-positivas.

Con el fin de proteger un animal frente a la infección bacteriana, se administra una composición terapéutica o profiláctica de la presente invención al animal de una manera eficaz, de manera que se minimice y/o reduzca esa infección bacteriana. Preferentemente, la infección bacteriana y/o la carga bacteriana de la bacteria infecciosa se reduce en por lo menos aproximadamente 50 %, por lo menos aproximadamente 70 % y más preferentemente por lo menos aproximadamente 90 %, 95 % o 97 %.

Entre los pacientes adecuados para el tratamiento se incluyen seres humanos, aves, tales como pollos, avestruces, codornices y pavos; otros mamíferos, tales como animales de compañía (incluyendo perros, gatos y roedores) y animales económicos para producción de alimentos, pieles u otros productos, tales como caballos, vacas, llamas, chinchillas, hurones, cabras, ovejas, roedores, visones, conejos, mapaches y cerdos.

Los compuestos de la presente invención también pueden resultar útiles en combinación (administrados juntos o en secuencia) con uno o más tratamientos antimicobacterianos, tales como, por ejemplo, el tratamiento con otras clases de fármaco antibacteriano conocidas, tales como, por ejemplo, β -lactamos, glucopéptidos, oxazolidinonas, macrólidos, cetólidos, quinolonas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y lipopéptidos. En caso de formularse como una dosis fija, dichos productos de combinación utilizan los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosis descrito en la presente memoria y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis. Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse secuencialmente con agentes antibacterianos conocidos en el caso de que una formulación de combinación resulte inadecuada. La invención no se encuentra limitada en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse antes o después de la administración del agente antibacteriano conocido. Dichas técnicas se encuentran comprendidas dentro de los conocimientos del experto en la materia, así como de los médicos tratantes.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la presente invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de por lo menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad de uno o más agentes o tratamientos antibacterianos enumerados anteriormente, en donde las cantidades de los compuestos/tratamientos resultan en un efecto terapéutico deseado. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos de ejemplo que se describen en la presente memoria se han llevado a cabo con compuestos según la invención y/o sus sales.

En otro aspecto, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye, además, composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En el caso de que se utilice en la presente memoria, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos en pacientes, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan normalmente según varios factores claramente comprendidos dentro del alcance del experto habitual en la materia. Entre ellos se incluyen, aunque sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se administra la composición que contiene agente; la vía pretendida de administración de la composición, y la indicación terapéutica que es la diana. Entre los portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una variedad de formas de dosis sólidas y semisólidas. Entre dichos portadores pueden incluirse varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, tales como ingredientes adicionales que se incluyen en la formulación por una variedad de motivos, p. ej., la estabilización del agente activo, ligantes, etc., bien conocidos por el experto habitual en la materia. Se encuentran descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores implicados en su selección, en una variedad de fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

La preparación de composiciones farmacéuticas de la invención incluye la inclusión de portadores inertes, sólidos o

líquidos farmacéuticamente aceptables. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y tabletas pueden comprender entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados son conocidos de la técnica, p. ej., carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, sílice, sacarosa, lactosa, almidón o derivados de celulosa. Las tabletas, polvos, obleas y cápsulas pueden utilizarse como formas de administración sólida adecuadas para la administración oral. Pueden encontrarse ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de preparación para diversas composiciones en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Entre las preparaciones en forma líquida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. A modo de ejemplo, puede utilizarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para la inyección parenteral, la adición de edulcorantes y opacificadores para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal. Pueden utilizarse cápsulas de gelatina para contener el ingrediente activo, y un portador adecuado, tal como, aunque sin limitación, lactosa, almidón, estearato de magnesio, ácido esteárico o derivados de celulosa. Pueden utilizarse diluyentes similares para preparar tabletas comprimidas. Pueden fabricarse tanto tabletas como cápsulas en forma de productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de medicación durante un periodo de tiempo. Las tabletas comprimidas pueden recubrirse con azúcar o con película para enmascarar cualquier sabor desagradable, o utilizarse para proteger los ingredientes activos de la atmósfera, o para permitir la desintegración selectiva de la tableta en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosis líquidas para la administración oral también pueden contener agentes colorantes o saborizantes para incrementar la aceptación por parte del paciente.

Normalmente, agua, aceites farmacéuticamente aceptables, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar y glicoles relacionados, tales como propilenglicol o polietilenglicol, son portadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral pueden contener, por ejemplo, una sal soluble en agua del ingrediente activo y uno o más agentes estabilizantes adecuados. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, ya sea solos o sea en combinación, pueden actuar como agentes estabilizantes adecuados. También adecuados como agentes estabilizantes se encuentran el ácido cítrico y sus sales, y EDTA. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como, por ejemplo, cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno, y clorobutanol.

Las composiciones para inhalación resultan preferentes y generalmente incluirán un diluyente o un portador inerte, y pueden prepararse en forma de inhalador de polvos secos o de solución/suspensión. Las formas de dosis inhaladas se administran al paciente semanalmente, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, o 1, 2, 3 o 4 veces al día. Resulta preferente que los compuestos de la invención se administren tres o menos veces al día, más preferentemente una o dos veces al día. Para los fines de la administración terapéutica oral, el compuesto o compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en la forma de tabletas, cápsulas, pastillas o trociscos. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles y materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los ingredientes o compuestos siguientes de una naturaleza similar: un ligante, tal como, aunque sin limitación, goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente, tal como celulosa microcristalina, almidón o lactosa; un agente desintegrante, tal como, aunque sin limitación, ácido algínico y almidón de maíz; un lubricante, tal como, aunque sin limitación, estearato de magnesio; un glidante, tal como, aunque sin limitación, dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; y un agente saborizante, tal como menta piperita o saborizante de fruta.

En el caso de que la forma de dosis unitaria sea una cápsula, puede contener, además de material del tipo anteriormente indicado, un portador líquido, tal como un aceite graso. Además, las formas de dosis unitaria pueden contener otros diversos materiales, que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también pueden administrarse en forma de un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, pigmentos, colorantes y sabores. Los materiales activos también pueden mezclarse con otros materiales activos que no proporcionan la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los componentes siguientes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, o aceite vegetal natural, tal como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y similar, o un vehículo graso sintético, tal como oleato de etilo y similar, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro solvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro sódico y dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden encerrarse en ampollas, jeringas desechables, o múltiples viales de dosis realizados en vidrio, plástico u otro material adecuado. Según se requiera pueden incorporarse tampones, conservantes, antioxidantes y similares.

En el caso de que se administre por vía intravenosa, entre los portadores adecuados se incluyen solución salina fisiológica, solución salina tamponada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés) y soluciones que contienen agentes espesante y solubilizadores, tales como glucosa, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos. Las suspensiones liposómicas que incluyen liposomas con diámetro en un tejido también pueden resultar adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse según métodos conocidos, por ejemplo, tal como se describen en la patente US n.º 4.522.811.

Los compuestos activos pueden prepararse con portadores que protegen el compuesto frente a la rápida eliminación por el cuerpo, tal como formulaciones o recubrimientos de liberación temporizada, tales como recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de la presente invención frente al medio ácido del estómago. Las tabletas recubiertas entéricas son bien conocidas por el experto en la materia. Además, las cápsulas llenas con esferas pequeñas, cada una recubierta para protegerlas del medio ácido del estómago, tal como es bien conocido por el experto en la materia. Entre otros portadores de este tipo se incluyen formulaciones de liberación controlada, tales como, aunque sin limitación, implantes y sistemas de administración microencapsulados, y polímeros biocompatibles biodegradables, tales como colágeno, acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y similares. Los métodos para la preparación de tales formulaciones son conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por las vías intrapulmonar, oral, parenteral (IV, IM, depo-IM, SQ y depo-SQ), sublingual, intranasal (inhalación), intratecal, tópica o rectal. Las formas de dosis conocidas por el experto en la materia resultan adecuadas para la administración de los compuestos de la invención.

Al administrarlos mediante vías intrapulmonares, los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de dosis habituales para la administración inhalada, tal como es bien conocido por el experto en la materia y se describen más completamente en la presente memoria. Entre dichas formas de dosis se incluyen el inhalador de polvos secos y el nebulizador utilizando solución o suspensión.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, mediante IV, IM, depo-IM, SC o depo-SC. Al administrárselos por vía parenteral, debe administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para el ser humano de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/día, preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mg diarios. En el caso de que se utilice una formulación de depósito para inyección una vez al mes o una vez cada dos semanas, la dosis para el ser humano debería ser de entre aproximadamente 0,5 mg/día y aproximadamente 50 mg/día, o una dosis mensual de entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 1.500 mg. Las dosis para otros tipos de pacientes pueden estimarse a partir de la dosis apropiada para el ser humano.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía sublingual. Al administrarlos por vía sublingual, los compuestos de la invención deben administrarse una a cuatro veces al día en las cantidades descritas anteriormente para la administración IM.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal. Al administrarlos por esta vía, las formas de dosis apropiadas son un spray nasal o polvos secos, tal como es conocido por el experto en la materia. Las dosis de los compuestos de la invención para la administración intranasal son las cantidades indicadas anteriormente para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía intratecal. Al administrarlos por esta vía, las formas de dosis apropiadas pueden ser una forma de dosis parenteral tal como es conocida por el experto en la materia. Las dosis de los compuestos de la invención para la administración intratecal son las cantidades indicadas anteriormente para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía tópica. Al administrarlos por esta vía, la forma de dosis apropiada es una crema, pomada o parche. Al administrarlos por vía tópica, la dosis es de entre aproximadamente 0,5 mg/día y aproximadamente 200 mg/día. Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal mediante supositorio, tal como es conocido por el experto en la materia. Al administrarlos mediante supositorio, la cantidad terapéuticamente eficaz es de entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 500 mg para el ser humano. Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante implantes, tal como es conocido por el experto en la materia. Al administrar un compuesto de la invención mediante implante, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad indicada anteriormente para la administración de depósito.

En un aspecto, la invención en la presente memoria incluye los nuevos compuestos y nuevos métodos de utilización de los compuestos de la invención. Dado un compuesto particular de la invención y una forma de dosis deseada, el experto en la materia conocerá cómo preparar y administrar la forma de dosis apropiada.

En donde los compuestos de la invención muestren una solubilidad insuficientes, pueden utilizarse métodos de solubilización. Dichos métodos son conocidos y entre ellos se incluyen, aunque sin limitación, la utilización de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), la utilización de surfactantes, tales como polisorbatos, incluyendo

Tween^{RTM} y la disolución en bicarbonato sódico acuoso. Los derivados de los compuestos, tales como sales, también pueden utilizarse en la formulaciones de composiciones farmacéuticas eficaces.

La concentración del compuesto resulta eficaz para la administración de una cantidad tras una administración que disminuya o alivie por lo menos un síntoma del trastorno para el que se administra el compuesto. Normalmente las composiciones se formulan para la administración de una sola dosis. Una sola dosis adecuada es una dosis que es capaz de reducir la infección bacteriana y/o la carga bacteriana de las bacterias infecciosas al administrarla una o más veces a lo largo de un periodo de tiempo adecuado. Por ejemplo, una dosis única preferente de un compuesto de fórmula (I) está comprendida entre aproximadamente 1 microgramo y aproximadamente 10 miligramos, aunque puede llegar a 100 miligramos de la composición por kilogramo de peso corporal del paciente.

El compuesto activo normalmente se incluye en el portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en la ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente mediante el ensayo de los compuestos en sistemas modelo *in vitro* e *in vivo* conocidos para el trastorno tratado.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden encerrarse en envases de múltiples dosis o de una sola dosis. Los compuestos y composiciones encerrados pueden proporcionarse en kits, por ejemplo, incluyendo partes componentes que pueden ensamblarse para la utilización. Por ejemplo, puede proporcionarse un compuesto de la invención en forma liofilizada, y un diluyente adecuado, como componentes separados para la combinación previamente a la utilización. Un kit puede incluir un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico para la coadministración. El compuesto de la invención y segundo agente terapéutico pueden proporcionarse en forma de partes componentes separadas.

Un kit en la presente memoria puede incluir una pluralidad de envases, en donde cada envase contiene una o más dosis unitarias del compuesto de la invención. Los envases están preferentemente adaptados para el modo de administración deseado, incluyendo, aunque sin limitación, tabletas, cápsulas de gel, cápsulas de liberación sostenida, y similares, para la administración oral; productos de depósito, jeringas precargadas, ampollas, viales y similares para la administración parenteral, y parches, almohadillas médicas, cremas, pomadas y similares para la administración tópica.

La concentración de compuesto activo en la composición de fármaco dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, el programa de dosis y la cantidad administrada, así como otros factores conocidos por el experto en la materia. El ingrediente activo puede administrarse de una vez o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que deben administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis y duración precisos del tratamiento son una función de la enfermedad bajo tratamiento y pueden determinarse empíricamente utilizando protocolos de ensay conocidos, o mediante extrapolación a partir de datos de ensayo *in vivo* o *in vitro*.

Debe señalarse que las concentraciones y valores de dosis también pueden variar con la gravedad de la afección que va a aliviarse. Debe entenderse, además, que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosis específicos deberían ajustarse con el tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la composición o composiciones, y que los intervalos de concentración indicados en la presente memoria se proporcionan solo a título de ejemplo y no pretender se limitativos del alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Los compuestos de la invención pueden prepararse tal como se describe en los Ejemplos siguientes.

La invención dada a conocer en la presente memoria se ejemplifica mediante las preparaciones y ejemplos siguientes, que no debería interpretarse como limitativos del alcance de la exposición. Las rutas mecanísticas alternativas y estructuras análogas resultarán evidentes para el experto en la materia.

Ejemplos

Se utilizan las abreviaturas siguientes en todo el apartado de Ejemplos y no pretenden ser limitativos del alcance de la exposición.

CCF=cromatografía de capa fina

eq. =equivalentes

equiv. =equivalentes

THF=tetrahidrofurano

DIPEA=diisopropiletilamina

DIEA=diisopropiletilamina

DCM=diclorometano

MeOH=metanol

EtOAc=acetato de etilo

BOC₂O=dicarbonato de di-*tert*-butilo

mCPBA=ácido 3-cloroperbenzoico
 DMAP=4-(dimetilamino)piridina
 TFA=ácido trifluoroacético
 DMA=*N,N*-dimetilacetamida
 TBTU=tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
 DMSO=dimetilsulfóxido
 Et₂O=éter dietílico
 MeCN=acetonitrilo
 DMF=*N,N*-dimetilformamida
 NMP=1-metil-2-pirrolidinona
 DAST=trifluoruro de (dietilamino)azufre
 DCE=1,2-dicloroetano

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 192, mostrados a continuación en la Tabla 1, se prepararon mediante los métodos descritos en el método 1. En la Tabla 1, los Ejemplos y los compuestos que no están comprendidos dentro del alcance según las reivindicaciones están marcados con un asterisco (*).

Tabla 1

n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
1	1	N-(1-benzotiofén-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	313	314	C19H23NOS	1
2	2	N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	383	384	C18H20Cl2N2OS	1
3	3	N-(5-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	393	394	C18H21BrN2OS	1
4	4	N-(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	350	351	C18H20F2N2OS	1
5	5	5-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]bencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	398	399	C19H21F3N2O2S	1
6*	6*	1-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]cicloheptán-1-carboxamida	372	373	C17H19F3N2O2S	1
7*	7*	N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-2-carboxamida	396	397	C19H19F3N2O2S	1
8	8	N-(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	343	344	C20H26N2OS	1
9	9	5-metil-N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)bencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	368	369	C18H19F3N2OS	1
10	10	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	350	351	C18H20F2N2OS	1
11	11	N-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	393	394	C18H21BrN2OS	1
12	12	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	349	350	C18H21ClN2OS	1
13	13	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	380	381	C19H22F2N2O2S	1
14*	14*	(3R,5S,7s)-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-1-carboxamida	396	397	C19H19F3N2O2S	1
15*	15*	N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]bencilo[3.3.1]nonán-3-carboxamida	384	385	C18H19F3N2O2S	1
16*	16*	N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-decahidronaftalén-2-carboxamida	398	399	C19H21F3N2O2S	1
17*	17*	(1R,3S)-1,2,2,3-tetrametil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	386	387	C18H21F3N2O2S	1
18*	18*	N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilcicloheptán-1-carboxamida	357	358	C16H18Cl2N2OS	1
19*	19*	N-(1-benzotiofén-2-il)adamantán-2-carboxamida	311	312	C19H21NOS	1
20*	20*	N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-2-carboxamida	381	382	C18H18Cl2N2OS	1

(continuación)

n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
21	21	5-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]pícol[3.3.1]nonán-1-carboxamida	382	383	C19H21F3N2O2S	1
22*	22*	1,3-dimetil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	358	359	C16H17F3N2O2S	1
23*	23*	N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida	343	344	C15H16Cl2N2O2S	1
24*	24*	N-(5-bromo-1-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	418	419	C21H24BrNOS	1
25*	25*	3,3,5-trimetil-N-[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	370	371	C18H21F3N2O2S	1
26*	26*	N-(1-benzotiazol-2-il)adamantán-1-carboxamida	311	312	C19H21NOS	1
27*	27*	1-etil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	372	373	C17H19F3N2O2S	1
28*	28*	1-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	358	359	C16H17F3N2O2S	1
29*	29*	N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]tríciclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonán-3-carboxamida	382	383	C18H17F3N2O2S	1
30*	30*	(3R,5S,7s)-N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-1-carboxamida	366	367	C18H17F3N2O2S	1
31*	31*	N-(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	376	377	C20H22F2N2O2S	1
32*	32*	N-(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	338	339	C17H20F2N2O2S	1
33*	33*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)pícol[3.3.1]nonán-3-carboxamida	336	337	C17H18F2N2O2S	1
34*	34*	N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	409	410	C20H22Cl2N2O2S	1
35*	35*	N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	371	372	C17H20Cl2N2O2S	1
36*	36*	N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclooctanocarboxamida	372	373	C17H19F3N2O2S	1
37*	37*	N-(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	375	376	C20H23ClN2O2S	1

(continuación)

n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
38*	38*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	375	376	C20H23C1N2OS	1
39*	39*	(1R,3R,7r)-3,5-dimetil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-1-carboxamida	408	409	C21H23F3N2OS	1
40*	40*	N-(1-benzotiofén-2-il)bicio[3.3.1]nonán-3-carboxamida	299	300	C18H21NOS	1
41*	41*	N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)bicio[3.3.1]nonán-3-carboxamida	354	355	C17H17F3N2OS	1
42*	42*	N-(1-benzotiofén-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	340	341	C21H25NOS	1
43*	43*	N-(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	358	359	C20H23FN2OS	1
44*	44*	N-(5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	376	377	C20H22F2N2OS	1
45*	45*	3,5-dimetil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-1-carboxamida	424	425	C21H23F3N2O2S	1
46*	46*	3,3,5-trimetil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	386	387	C18H21F3N2O2S	1
47	47	N-(1-benzotiofén-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	301	302	C18H23NOS	1
48*	48*	N-(5-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	419	420	C20H23BrN2OS	1
49*	49*	N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilcicloheptán-1-carboxamida	329	330	C14H14C12N2OS	1
50*	50*	(1R,2R,4R)-2-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]bicio[2.2.1]hept-5-one-2-carboxamida	368	369	C17H15F3N2O2S	1
51*	51*	3,3-dimetil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]cicloheptán-1-carboxamida	358	359	C16H17F3N2O2S	1
52*	52*	1-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]cicloheptán-1-carboxamida	356	357	C17H19F3N2OS	1
53*	53*	N-(5-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilcicloheptán-1-carboxamida	367	368	C16H19BrN2OS	1
54	54	N-(1-benzotiofén-2-il)-1-metilcicloheptán-1-carboxamida	287	288	C17H21NOS	1
55*	55*	N-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-2-carboxamida	391	392	C18H19BrN2OS	1
56*	56*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-2-carboxamida	347	348	C18H19C1N2OS	1
57*	57*	N-(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-2-carboxamida	348	349	C18H18F2N2OS	1
58*	58*	N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-2-carboxamida	366	367	C18H17F3N2OS	1
59*	59*	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-2-carboxamida	378	379	C19H20F2N2O2S	1

(continuación)

n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
60*	60*	1,2-dimetil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	358	359	C16H17F3N2O2S	1
61*	61*	3,5-dimetil-N-[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-1-carboxamida	408	409	C21H23F3N2OS	1
62*	62*	N-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)bicio[3.3.1]nonán-3-carboxamida	379	380	C17H19BrN2OS	1
63*	63*	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]bicio[3.3.1]nonán-3-carboxamida	366	367	C18H20F2N2O2S	1
64*	64*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)bicio[3.3.1]nonán-3-carboxamida	335	336	C17H19ClN2OS	1
65*	65*	N-(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	330	331	C19H26N2OS	1
66*	66*	N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	393	394	C20H22Cl2N2O2	1
67*	67*	3,5-dimetil-N-[6-[(trifluorometil)sulfonil]-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-1-carboxamida	441	442	C21H23F3N2OS2	1
68*	68*	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	406	407	C21H24F2N2O2S	1
69*	69*	N-(6-bromo-4-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	437	438	C20H22BrFN2OS	1
70*	70*	N-(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	358	359	C20H23FN2OS	1
71*	71*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	376	377	C20H22F2N2OS	1
72*	72*	N-(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	320	321	C17H21FN2OS	1
73*	73*	N-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	419	420	C20H23BrN2OS	1
74*	74*	N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	320	321	C17H21FN2OS	1
75*	75*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	337	338	C17H21ClN2OS	1
76*	76*	N-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	381	382	C17H21BrN2OS	1
77*	77*	3,3,5-trimetil-N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)ciclohexán-1-carboxamida	356	357	C17H19F3N2OS	1
78*	78*	3,5-dimetil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-1-carboxamida	408	409	C21H23F3N2OS	1
79*	79*	3,3,5-trimetil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	370	371	C18H21F3N2OS	1

(continuación)

n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
80*	80*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	338	339	C17H20F2N2O2S	1
81*	81*	3,3-difluoro-1-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	380	381	C15H13F5N2O2S	1
82*	82*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-2-carboxamida	348	349	C18H18F2N2O2S	1
83*	83*	N-(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-2-carboxamida	340	341	C20H24N2O2S	1
84*	84*	1-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	342	343	C16H17F3N2O2S	1
85*	85*	1-(2-metilpropil)-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	386	387	C18H21F3N2O2S	1
86*	86*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-1-carboxamida	348	349	C18H18F2N2O2S	1
87*	87*	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]adamantán-1-carboxamida	378	379	C19H20F2N2O2S	1
88*	88*	N-(5,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	360	361	C20H22F2N2O2	1
89	89	N-(1-benzotiofén-2-il)ciclooctanocarboxamida	287	288	C17H21NOS	1
90*	90*	N-(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	369	370	C22H28N2O2S	1
91*	91*	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	368	369	C18H22F2N2O2S	1
92*	92*	N-(6-bromo-4-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	399	400	C17H20BrFN2O2S	1
93*	93*	N-(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	320	321	C17H21FN2O2S	1
94*	94*	N-(1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	340	341	C20H24N2O2S	1
95*	95*	N-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	375	376	C20H23ClN2O2S	1
96*	96*	N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	332	333	C18H24N2O2S	1
97*	97*	N-(4,6-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	409	410	C20H22Cl2N2O2S	1
98*	98*	3,5-dimetil-N-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-1-carboxamida	355	356	C21H26N2O2S	1
99*	99*	3,5-dimetil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	356	357	C17H19F3N2O2S	1
100*	100*	2-(3,5-dimetiladamantán-1-amido)-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo	413	414	C23H28N2O3S	1
101*	101*	1-etil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	358	359	C16H17F3N2O2S	1
102*	102*	3-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	344	345	C15H15F3N2O2S	1

(continuación)

n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
103*	103*	1-metil-N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)cicloheptán-1-carboxamida	342	343	C16H17F3N2O2S	1
104*	104*	2-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]pícol-2-carboxamida	370	371	C17H17F3N2O2S	1
105	105	N-(1-benzotiofen-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida	273	274	C16H19NOS	1
106*	106*	N-(6-bromo-5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida	381	382	C17H21BrN2O2S	1
107*	107*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)adamantán-1-carboxamida	347	348	C18H19ClN2O2S	1
108*	108*	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclooctanocarboxamida	354	355	C17H20F2N2O2S	1
109*	109*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)ciclooctanocarboxamida	324	325	C16H18F2N2O2S	1
110*	110*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)ciclooctanocarboxamida	323	324	C16H19ClN2O2S	1
111*	111*	N-(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	385	386	C22H28N2O2S	1
112*	112*	N-(5,6-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	393	394	C20H22Cl2N2O2	1
113	113	N-(5,6-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	355	356	C17H20Cl2N2O2	1
114	114	N-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	321	322	C17H21ClN2O2	1
115*	115*	N-(6-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	403	404	C20H23BrN2O2	1
116*	116*	N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)ciclooctanocarboxamida	342	343	C16H17F3N2O2S	1
117*	117*	N-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	359	360	C20H23ClN2O2	1
118	118	N-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	321	322	C17H21ClN2O2	1
119*	119*	N-(5,6-difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	359	360	C20H23F2N3O	1
120*	120*	N-(6-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	341	342	C20H24FN3O	1
121*	121*	N-(4-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	320	321	C17H21FN2O2S	1
122*	122*	N-(4-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	358	359	C20H23FN2O2S	1
123*	123*	N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	358	359	C20H23FN2O2S	1

(continuación)

n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
124*	124*	N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	371	372	C21H26N2O2S	1
125*	125*	N-(1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	302	303	C17H22N2O2S	1
126*	126*	3-(trifluorometil)-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	396	397	C16H14F6N2O2S	1
127*	127*	3-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	342	343	C16H17F3N2O2S	1
128*	128*	1-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	328	329	C15H15F3N2O2S	1
129*	129*	(1R,2S,4R)-2-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]bencilo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxamida	368	369	C17H15F3N2O2S	1
130*	130*	N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentanocarboxamida	330	331	C14H13F3N2O2S	1
131*	131*	N-(1,3-benzoxazol-2-il)adamantán-2-carboxamida	296	297	C18H20N2O2	1
132	132	5-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]bencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	366	367	C19H21F3N2O2	1
133*	133*	N-(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida	310	311	C15H16F2N2O2S	1
134*	134*	N-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida	353	354	C15H17BrN2O2S	1
135*	135*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida	309	310	C15H17ClN2O2S	1
136*	136*	1-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	344	345	C15H15F3N2O2S	1
137*	137*	3-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]bencilo[3.1.0]hexán-3-carboxamida	356	357	C16H15F3N2O2S	1
138*	138*	N-(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)bencilo[3.3.1]nonán-3-carboxamida	344	345	C19H24N2O2S	1
139*	139*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)cicloheptanocarboxamida	310	311	C15H16F2N2O2S	1
140*	140*	N-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	359	360	C20H23ClN2O2	1
141*	141*	N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)cicloheptanocarboxamida	328	329	C15H15F3N2O2S	1
142	142	N-(5,7-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	355	356	C17H20Cl2N2O2	1
143	143	N-(5,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	314	315	C19H26N2O2	1
144*	144*	N-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	342	343	C20H23FN2O2	1
145*	145*	N-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	354	355	C21H26N2O3	1
146*	146*	N-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	323	324	C20H25N3O	1
147*	147*	N-(1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	324	325	C20H24N2O2	1

(continuación)

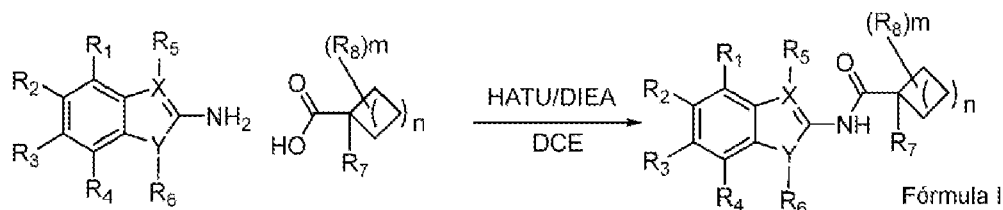
n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
148*	148*	N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]espiro[2.5]octán-5-carboxamida	354	355	C17H17F3N2OS	1
149*	149*	1-(3-metilciclohexil)-3-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea	357	358	C16H18F3N3OS	1
150*	150*	3,5-dimetil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]adamantán-1-carboxamida	392	393	C21H23F3N2O2	1
151	151	N-(5,6-dicloro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	354	355	C17H21Cl2N3O	1
152*	152*	3-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopentán-1-carboxamida	328	329	C15H15F3N2OS	1
153*	153*	N-(5-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilciclopentán-1-carboxamida	339	340	C14H15BrN2OS	1
154*	154*	1-metil-N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)ciclohexán-1-carboxamida	328	329	C15H15F3N2OS	1
155*	155*	N-(1,3-benzoxazol-2-il)adamantán-1-carboxamida	296	297	C18H20N2O2	1
156*	156*	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida	326	327	C15H16F2N2O2S	1
157*	157*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida	296	297	C14H14F2N2OS	1
158	158	N-(6-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	365	366	C17H21BrN2O2	1
159*	159*	N-(1,3-benzoxazol-2-il)biciclo[3.3.1]nonán-3-carboxamida	284	285	C17H20N2O2	1
160*	160*	N-(1-benzotiofen-2-il)cicloheptanocarboxamida	273	274	C16H19NOS	1
161*	161*	N-(5,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	352	353	C22H28N2O2	1
162	162	N-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	316	317	C18H24N2O3	1
163	163	3,3,5-trimetil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	354	355	C18H21F3N2O2	1
164*	164*	N-(5,6-dicloro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,5-dimetiladamantán-1-carboxamida	392	393	C20H23Cl2N3O	1
165	165	N-(1,3-benzoxazol-2-il)-3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	286	287	C17H22N2O2	1
166*	166*	N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilciclohexán-1-carboxamida	274	275	C15H18N2OS	1
167*	167*	N-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilciclohexán-1-carboxamida	309	310	C15H17ClN2OS	1
168*	168*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilciclohexán-1-carboxamida	309	310	C15H17ClN2OS	1
169*	169*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilciclohexán-1-carboxamida	310	311	C15H16F2N2OS	1

(continuación)

n.º de ejemplo	n.º de compuesto	IUPAC	PM (g/mol)	ESI ⁺ (g/mol)	Fórmula química	Método
170*	170*	N-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilciclohexán-1-carboxamida	292	293	C15H17FN2O2S	1
171*	171*	N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida	310	311	C15H16F2N2O2S	1
172*	172*	N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-1-metilciclohexán-1-carboxamida	340	341	C16H18F2N2O2S	1
173*	173*	2,2-dimetil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]propanamida	318	319	C13H13F3N2O2S	1
174*	174*	N-(7-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	318	319	C17H22N2O2S	1
175	175	N-(5,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	322	323	C17H20F2N2O2	1
176	176	N-(1-benzotiofén-2-il)ciclohexanocarboxamida	259	260	C15H17NOS	1
177	177	3,3,5-trimetil-N-[6-[(trifluorometil)sulfonil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida	402	403	C18H21F3N2O2S	1
178	178	N-(6-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	303	304	C17H22FN3O	1
179*	179*	N-(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	337	338	C17H21ClN2O2S	1
180*	180*	3-metil-N-(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)ciclohexán-1-carboxamida	288	289	C16H20N2O2S	1
181*	181*	N-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metileyelohexán-1-carboxamida	304	305	C16H20N2O2S	1
182*	182*	N-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilciclohexán-1-carboxamida	274	275	C15H18N2O2S	1
183*	183*	N-(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)bencilo[2.2.1]heptán-2-carboxamida	286	287	C16H18N2O2S	1
184	184	N-(5,7-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-5-metilbencilo[3.3.1]nonán-1-carboxamida	367	368	C18H20Cl2N2O2	1
185*	185*	2-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-7-oxabencilo[2.2.1]heptán-2-carboxamida	372	373	C16H15F3N2O3S	1
186*	186*	N-[6-(dimetilamino)-1,3-benzotiazol-2-il]-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	346	347	C19H27N3O2S	1
187	187	N-(1,3-benzoxazol-2-il)ciclooctanocarboxamida	272	273	C16H20N2O2	1
188*	188*	N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida	344	345	C15H15F3N2O2S	1
189	189	N-(4,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	322	323	C17H20F2N2O2	1
190*	190*	N-(5-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida	381	382	C17H21BrN2O2S	1
191*	191*	N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxiciclohexán-1-carboxamida	325	326	C15H17ClN2O2S	1
192*	192*	N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]espiro[2.5]octán-6-carboxamida	354	355	C17H17F3N2O2S	1

Métodos sintéticos para los compuestos en la Tabla 1:

Método 1: síntesis de análogos de amida heterocíclica



Se disolvió ácido carboxílico (2 mmoles, 1 equiv.) y HATU (76 mg, 0,2 mmoles, 1 equiv.) en 1 ml de DCE en un vial de un dram cargado con una barra de agitación. Se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmoles, 3 equiv.) y la solución resultante se sometió a agitación a TA durante 10 minutos. Se añadió amina (0,2 mmoles, 1 equiv.) a la mezcla. La solución de reacción se calentó a 45 °C y se sometió a agitación durante la noche. Tras completarse, la mezcla de reacción se condensó y se cargó en un cartucho C-18 de 60 g y se purificó en un gradiente de 5 % a 95 % de ACN:H₂O. Las fracciones que contenían producto se identificaron mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM) y se condensaron al vacío, proporcionando el producto final.

Se utilizaron procedimientos similares para preparar otros análogos de amida heterocíclica a partir de aminas y ácidos carboxílicos disponibles comercialmente.

Final del apartado de métodos.

Ejemplo 193: demostración del efecto antimicobacteriano y mecanismo de acción.

Se llevó a cabo el ensayo para la actividad antimicobacteriana contra una variedad de organismos patógenos, incluyendo *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera* y *M. tuberculosis* a fin de determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Todos los compuestos fueron sometidos a ensayo utilizando métodos y condiciones estándares de acuerdo con las directrices de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, documento n.º M24-A). Los compuestos indicados en los Ejemplos 1 a 101 presentaban CIM de entre 0,03 y 1 µg/ml, los Ejemplos 102 a 192 presentaban CIM de entre 2 y 32 µg/ml contra *M. abscessus*, pero eran inactivos (CIM > 16 µg/ml) contra otros patógenos, incluyendo *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *C. albicans*. Se mostró que el compuesto indicado en el Ejemplo 2 era bactericida de *M. abscessus* y *M. tuberculosis*.

Los compuestos de la presente invención no se vieron comprometidos por la resistencia existente a otras clases de fármaco sometidas a ensayo, incluyendo macrólidos, tetraciclinas, sulfametoxazol, isoniazida, rifampina y fluoroquinolonas. En particular, los compuestos indicados en los Ejemplos 2 y 5, y en los Ejemplos 45, 46 y 80 (no según la invención) eran activos contra *M. abscessus* resistente a azitromicina, doxiciclina y sulfametoxazol y contra *M. tuberculosis* resistente a isoniazida, rifampina y fluoroquinolona. Los CIM eran comparables en cepas susceptibles a fármaco frente a resistentes a fármaco, y estaban comprendidas entre 0,03 y 4 µg/ml para las cepas resistentes clínicamente relevantes.

Los compuestos de la presente invención mostraron una actividad antimicobacteriana de amplio espectro contra todas las micobacterias. Los compuestos indicados en los Ejemplos 2, 5 y 45 mostraron CIM_{90S} (concentración que inhibe el 90 % de las cepas) comprendida entre 0,12 y µg/ml para *M. abscessus*, *M. chelonae* y *M. fortuitum*.

Mecanismo de acción. Se llevó a cabo la elucidación del mecanismo de acción de la serie de amidas de benzotiazol. Se obtuvieron pruebas de que los compuestos de dicha serie afectan a la transferencia de los ácidos micólicos a sus aceptores en la cubierta celular tanto en *Mabs* como en *Mtb*, con toda probabilidad mediante la inhibición del transportador trehalosa monomicolato, MmpL3. La conclusión está apoyada por las observaciones siguientes:

1) el marcaje metabólico con acetato [¹⁴C] de cultivos de *Mabs* ATCC19977 tratados o no tratados con amidas de ciclohexilo a 2 y 10 veces sus CIM en una inhibición dependiente de la concentración de la transferencia de ácido micólico a tanto arabinogalactano como dimicolatos de trehalosa, una característica distintiva de los inhibidores MmpL3 (figura 1);

2) el cribado de una biblioteca de *M. smegmatis* expresante de 75 variantes mutadas diferentes de la proteína MmpL3 de *Mtb* rindió once mutantes que mostraban un incremento superior a 4 veces (tres mutantes con un incremento superior a 8 veces) de su resistencia a los inhibidores de benzotiazol amida de ciclohexilo;

3) se encontró que los mutantes de *Mabs* ATCC19977 espontáneamente resistentes a los compuestos 79 y 80 (no según la invención), aislados en un agar 7H11-ADC que contenía 4x las concentraciones CIM de los inhibidores alojaban mutaciones no sinónimas en su gen *mmpL3* (L551S, I306S, A309P). La participación de dichas mutaciones en el fenotipo de resistencia de los mutantes espontáneamente resistentes se confirmó al mostrar que su introducción

en el fondo isogénico de *Mabs* ATCC19977 mediante recombinación resultaba suficiente para conferir un incremento superior a 4 veces de la resistencia a los compuestos de amida de benzotiazol.

El efecto de inhibición del compuesto líder temprano CRS400153 (compuesto 80) sobre la actividad de MmpL3 no resultó del colapso de la fuerza motriz de protones de la que deriva MmpL3 su energía, según se verificó mediante monitorización del efecto del tratamiento de CRS400153 sobre el potencial de membrana y el gradiente electroquímico de pH de las células *Mtb* intactas y vesículas de membrana invertidas (datos no mostrados).

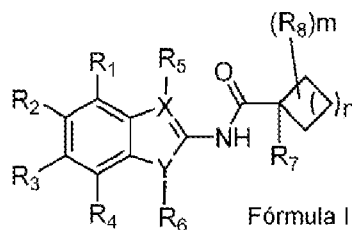
El ensayo adicional de 16 análogos de la misma clase de compuesto, indicó que la totalidad de ellos mostraba una actividad reducida contra los mutantes resistentes a CRS400153 que alojaban mutaciones en el gen *mmpL3*. Estos datos sugieren que los compuestos de la clase estructural de CRS400153 actúan sobre MmpL3 como su diana bioquímica primaria. En contraste, 8 compuestos estructuralmente diversos de una subserie diferente se mantuvieron activos contra los mutantes resistentes a CRS400153 a pesar de que algunos de estos compuestos sin resistencia cruzada también inhibían la transferencia de ácidos micólicos a sus aceptores de cubierta celular en *Mabs*. De esta manera, dichos compuestos sirvieron de controles negativos.

Eficacia in vivo. Se cribaron varios compuestos en estudios de FC y tolerabilidad en el ratón para evaluar diversas dosis y vías de administración. Aunque altamente tolerados, resultó evidente que la naturaleza lipofílica de los compuestos dificultaba las vías orales de administración en cuanto a eficacia. Alternativamente, se exploraron los métodos de administración intrapulmonar para el tratamiento de infecciones pulmonares, tales como NTM y *Mtb*. Se sintetizó CRS400226 (compuesto 45), un compuesto líder anterior, en cantidades multigramo para apoyar el trabajo *in vivo* y se desarrolló adicionalmente para esta ruta de administración. Aunque esencialmente insoluble en agua, los presentes inventores encontraron que CRS400226 era soluble en aceite de maíz a concentraciones de hasta 250 mg/ml. Los intentos iniciales para formular CRS400226 como emulsión de aceite de maíz/solución salina (al 5 %) proporcionaron la oportunidad de obtener una prueba de concepto de la eficacia *in vivo*. Trabajando con el Dr. González-Juarrero en el CSU, un experto líder en la administración intratraqueal, los presentes inventores evaluaron CRS400226 contra *Mabs* n.º 21 en un modelo de ratón de 28 días de infección pulmonar de NTM crónica. El estudio utilizó ratones con inactivación (en inglés, "knockout") del factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF KO, por sus siglas en inglés), que representa un modelo clínicamente relevante de infección en el ser humano. Se establecieron fácilmente infecciones respiratorias crónicas por *M. abscessus* spp. (NTM) en estos ratones con dicha inmunodeficiencia específica y cambios patológicos (De Groote, 2014). Se utilizó el micropulverizador Penn Century para la administración de 5×10^5 a 1×10^6 bacterias en los pulmones. Empezando 10 días después, se administró el compuesto de ensayo una vez al día durante 4 semanas mediante administración de micropulverización intratraqueal en forma de emulsión de aceite de maíz/solución salina al 5 %. Se determinaron las cargas bacterianas en los pulmones mediante la siembra de diluciones en serie de homogenados sobre agar 7H11 y enumeración de las colonias tras la incubación a 37 °C. CRS400226 demostró una reducción de UFC estadísticamente significativa en comparación con el control de vehículo a 25 mg/kg (figura 2A) y resultó bien tolerado hasta las 4 semanas de administración (figura 2B).

Resulta evidente que la invención está bien adaptada para conseguir los fines y ventajas mencionados, así como los inherentes a ella. Aunque se han descrito varias realizaciones actualmente preferentes para los fines de la presente exposición, pueden llevarse a cabo diversos cambios y modificaciones que se encuentran perfectamente comprendidos dentro del alcance de la invención.

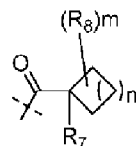
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

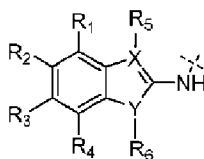
X se selecciona de C y N,
 Y se selecciona de N, O y S,
 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H,
 halógenos, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado y alquilo C₁-C₆ halogenado,
 en el caso de que X sea carbono, R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, halógenos y
 ciano, donde X es nitrógeno, R₅ está ausente,
 en el caso de que Y sea nitrógeno, R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, y alquilo
 sustituido, en el caso de que Y sea O o S, R₆ está ausente,
 en donde los términos "alquilo" y "alcoxi" en R₁ a R₆ incluyen alquilo y alcoxi de cadena lineal, ramificada
 y cíclicos, y la fracción:



es:

(1R,3S)-1,2,2,3-tetrametilciclopentán-1-carbonilo, 3,3-difluoro-1-metilciclopentán-1-carbonilo, 1-
 etilciclopentán-1-carbonilo, 1-metilcicloheptán-1-carbonilo, 1,2-dimetilciclopentán-1-carbonilo, 1,3-
 dimetilciclopentán-1-carbonilo, 1-isobutilciclopentán-1-carbonilo, 5-metilbíciclo[3.3.1]nonán-1-carbonilo,
 1-etilciclohexán-1-carbonilo, 1-metilciclohexán-1-carbonilo, ciclooctán-carbonilo, o 3,3,5-
 trimetilciclohexán-1-carbonilo, o
 un compuesto seleccionado de N-(1-benzotiofén-2-il)ciclohexanocarboxamida y 3,3,5-trimetil-N-[6-
 [(trifluorometil)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en la que la fracción:



es:

5-trifluorometil-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-isopropil-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-butil-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-
 etoxibenzo[d]tiazol-2-amina, 6-isopropoxibenzo[d]tiazol-2-amina, 5,7-difluorobenzo[d]tiazol-2-amina, 5,7-
 diclorobenzo[d]tiazol-2-amina, 5,7-dimetilbenzo[d]tiazol-2-amina, 6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina,
 6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina, 6-(terc-butil)benzo[d]tiazol-2-amina, 7-fluorobenzo[d]tiazol-2-
 amina, 6-bromo-4-fluoro-benzo[d]tiazol-2-amina, 5-bromo-benzo[d]tiazol-2-amina, 5-cloro-benzo[d]tiazol-2-
 amina, 6-bromo-benzo[d]tiazol-2-amina, 5-fluoro-benzo[d]tiazol-2-amina, 5,6-difluoro-benzo[d]tiazol-2-amina,
 4,5,6-trifluoro-benzo[d]tiazol-2-amina, 4,6-dicloro-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-metil-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-
 fluoro-benzo[d]tiazol-2-amina, benzo[d]tiazol-2-amina, 6-cloro-benzo[d]tiazol-2-amina, 6-metoxi-
 benzo[d]tiazol-2-amina, 6-trifluorometil-benzo[d]tiazol-2-amina, 4,6-difluoro-benzo[d]tiazol-2-amina y 4-
 trifluorometil-benzo[d]tiazol-2-amina.

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en: N-(1-benzotiofén-2-il)-5-
 metilbíciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5,7-dicloro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbíciclo[3.3.1]nonán-1-
 carboxamida, N-(5-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbíciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5,7-difluoro-1,3-
 benzotiazol-2-il)-5-metilbíciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, 5-metil-N-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-
 il]-ciclohexanocarboxamida.

il]biciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, 5-metil-N-(4,5,6-trifluoro-1,3-benzotiazol-2-il)biciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-[6-(difluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, 5-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]biciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)-1-metilcicloheptán-1-carboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)ciclooctanocarboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)-1-metilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,6-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, 5-metil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]biciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(5,7-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,7-dimetil-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,6-dicloro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(6-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, 3,3,5-trimetil-N-[6-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]ciclohexán-1-carboxamida, N-(1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(1-benzotiofén-2-il)ciclohexanocarboxamida, 3,3,5-trimetil-N-{6-[(trifluorometil)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclohexán-1-carboxamida, N-(6-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida, N-(5,7-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)-5-metilbiciclo[3.3.1]nonán-1-carboxamida, N-(1,3-benzoxazol-2-il)ciclooctanocarboxamida y N-(4,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)-3,3,5-trimetilciclohexán-1-carboxamida.

4. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el compuesto es tal como se define en la reivindicación 3.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método para proteger a un paciente frente a una infección bacteriana.
7. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización según la reivindicación 6, en el que el compuesto es tal como se define en la reivindicación 3.
8. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que la infección bacteriana es una infección micobacteriana.

Figura 1. Marcaje metabólico con acetato [14 C]. A. Lípidos totales; B. Micolatos unidos a la pared celular

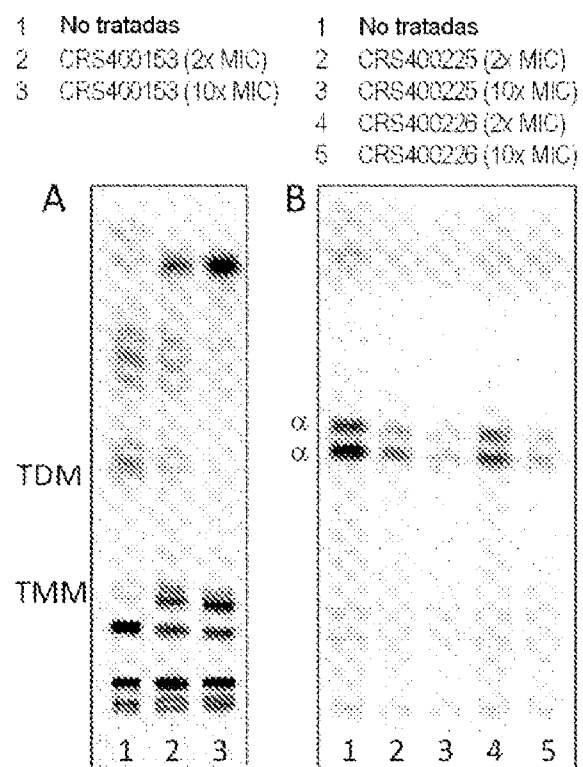


Figura 2. Eficacia (A) y tolerabilidad (B) de CRS400226, administrado por vía intratraqueal, en un modelo de ratón de infección pulmonar por *Mabs*.

