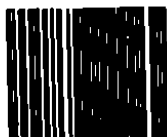




REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO



SOLICITANTE

PATENTE

INVENTOR

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 2003-10-06

Folios: 47

Fecha: 2003-10-06 13:59:35

Dirigido a: C32 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESSTIC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES 00 78099

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

PENNSYLVANIA

Dirección

One Franklin Plaza

Ciudad

FILADELFIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 2857460

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

William H. Miller - Kenneth A. Newlander

Mark A. Seefeld

Irene N. Uzinskas

Identificación

Dirección

Collegeville, Pennsylvania, E.U.A. - West Chester, Pennsylvania, E.U.A.

Collegeville, Pennsylvania, E.U.A. - Villanova, Pennsylvania,

Ciudad

U.S.A.

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Título de la Invención INHIBIDORES DE FAB I

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País E.U.A.

(32) Fecha

Octubre 8, 1999

(31) No. Solicitud

60/158,707

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☒ 12 meses

☐ 18 meses

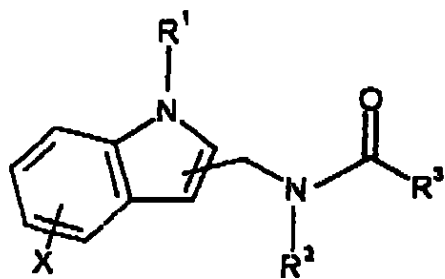
a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

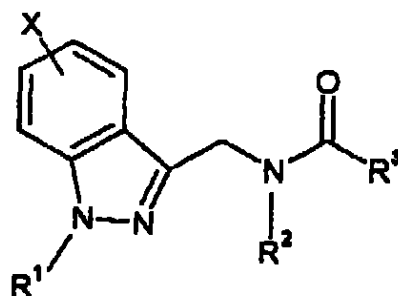
A61K31/4035⁰

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describen compuestos de las fórmulas (I) y (II) que son inhibidores de Fab I y son útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas:



(I)



(II)

donde :

R^1 es H o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es alquilo C_{1-4} ;

R^3 es

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

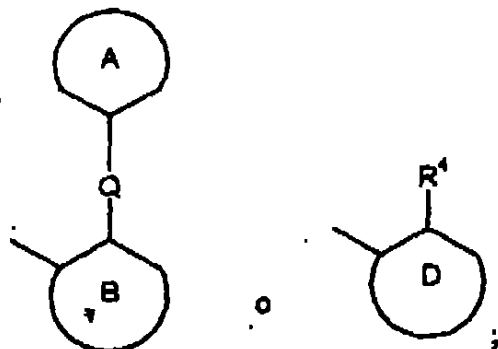
SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

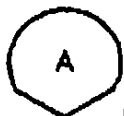
CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978

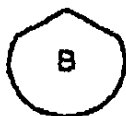


Q es un enlace sencillo, -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, o -CH₂CH₂-;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, OH, CF₃ o piperidinilo;



es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R⁵;



es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R⁶;



es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R⁶;

R⁵ es OR' o NR'C(O)R';

R⁶ es OR' o N(R')₂;

X es H, alquilo C₁₋₄, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R', CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I, o -S(O)₂CF₃;

R' es H, alquilo C₁₋₆, -alquil C₆₋₈-Ar, y

r es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SE-INDUSTRIA Y COMERCIO
Asignación : 00076039 (Comercio)
Fecha (HSD): 2000-10-06 13:59:55
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 090176029 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 62,960
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	DANCO	SUCURRAL	CUENTA	No. PAGO	Gr. PAGO
UNIFAS LTDA.	CONSIGNACION	DANCO POPULAR	BOSOTA	350 00110-6	2514917	2,111,000.00

***** C O N S E J O *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
---------------------	----------	----------------

1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

COT: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

TÍTULO

Inhibidores de Fab I

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos farmacéuticamente activos que inhiben la enzima Fab I y son útiles para el tratamiento de las infecciones bacterianas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Aunque la ruta global de la biosíntesis de los ácidos grasos saturados es similar en todos los organismos, los sistemas de ácido graso-sintetasa (FAS) varían considerablemente con respecto a su organización estructural. Los vertebrados y las levaduras tienen una FAS en la que todas las actividades enzimáticas están codificadas sobre una o dos cadenas de polipéptidos, respectivamente, y la proteína portadora de acilo (ACP) es una parte integrante del complejo. Por contraste, en la FAS bacteriana, cada una de las reacciones está catalizada por una enzima mono-funcional distinta y la ACP es una proteína discreta. Por tanto, existe un considerable potencial para la inhibición selectiva del sistema bacteriano por los agentes antibacterianos.

La Fab I (previamente designada como EnvM) funciona como una enoil-ACP-reductasa (Bergler, *et al.*, (1994), *J. Biol. Chem.* 269, 5493-5496) en la etapa final de las cuatro reacciones implicadas en cada ciclo de la biosíntesis de los ácidos grasos bacterianos. En esta ruta, la primera etapa es catalizada por la β -cetoacil-ACP-sintetasa, que condensa la malonil-ACP con la acetil-CoA (FabH, sintetasa III). En subsiguientes rondas, la malonil-ACP se condensa con la acil-ACP de cadena creciente (FabB y FabF, sintetatasas I y II, respectivamente). La segunda etapa del ciclo de elongación es la reducción del cetoéster por medio de la β -cetoacil-ACP-reductasa (FabG) NADPH-dependiente (dependiente del fosfato del dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido). La subsiguiente deshidratación por la β -hidroxilacil-ACP-deshidratasa (o FabA o FabZ) lleva a la trans-2-enoil-ACP, que a su vez se convierte en acil-ACP por medio de la enoil-ACP-reductasa NADH-dependiente (Fab I). Rondas adicionales de este ciclo, que añaden dos átomos de carbono por ciclo, eventualmente llevan a la palmitoil-ACP (16C), tras lo cual el ciclo se para en gran parte debido a la inhibición de la retroalimentación de la Fab I por la palmitoil-ACP (Heat, *et al.*, (1996), *J. Biol. Chem.* 271, 1833-1836). Por tanto, la Fab I es una importante enzima biosintética y es un punto regulador clave en la ruta sintética global de la biosíntesis de los ácidos grasos bacterianos. Por tanto, la Fab I es un objetivo ideal para la intervención antibacteriana.

Ciertos estudios han demostrado que los antibióticos de diazaborina inhiben la biosíntesis de los ácidos grasos, fosfolípidos y lipopolisacáridos (LPS) y que el objetivo

16

antibacteriano de estos compuestos es la Fab I. Por ejemplo, el derivado 2b18 de Grassberger *et al.*, (1984) *J. Med. Chem.* 27, 947-953 ha sido descrito como un inhibidor no competitivo de la Fab I (Bergler, *et al.*, (1994), *J. Biol.Chem.* 269, 5493-5498). También, los plásmidos que contienen el gen de Fab I procedente de *S. typhimurium* resistente a la diazaborina confieren resistencia a la diazaborina en *E. coli* (Turnowsky, *et al.*, (1989), *J. Bacteriol.*, 171, 8555-8565). Además, la inhibición de Fab I o por la diazaborina o por aumento de la temperatura en un mutante de Fab I sensible a la temperatura, es letal. Estos resultados demuestran que la Fab I es esencial para la supervivencia del organismo (Bergler, *et al.*, (1994), *J. Biol.Chem.* 269, 5493-5498).

10 Estudios recientes han demostrado que la Fab I es también el objetivo del triclosan, agente bacteriano de amplio espectro (McMurry, *et al.*, (1996) *Nature* 384, 531-532). La estructura cristalina de la Fab I de *E. coli* complejada con NAD (dinucleótido de adenina y nicotinamida) y triclosan, demuestra que el triclosan actúa como un inhibidor muy potente de la Fab I, dirigido al sitio, por imitación de su sustrato natural (Levy, *et al.*, (1999) *Nature* 398, 383-384). Ward, *et al.* ((1999) *Biochem.* 38, 12514-12525) han demostrado que no hay evidencia de la formación de un complejo covalente entre la Fab I y el triclosan, que debería ser análogo a las diazaborinas; el triclosan difiere de estos compuestos en que es un inhibidor reversible de Fab I. Los datos estructurales del complejo de Fab I con NAD y triclosan proporcionan importante información acerca de la enzima Fab I como un objetivo terapéutico.

20 De forma importante, se ha descubierto ahora que ciertos compuestos son inhibidores de Fab I y tienen actividad antibacteriana, y, por tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de las infecciones bacterianas en los mamíferos, particularmente en el hombre.

25 SUMARIO DE LA INVENCION

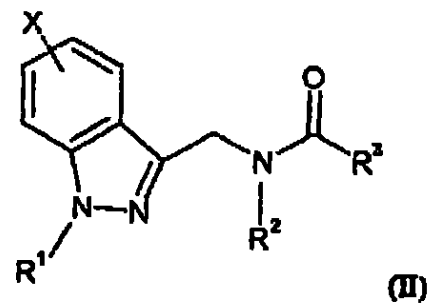
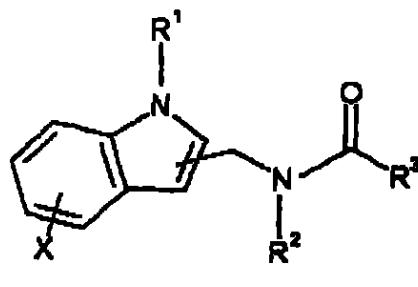
Esta invención comprende compuestos de la fórmula (I), como se describe más adelante, que inhiben la enzima Fab I y son útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas.

30 Esta invención incluye también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención incluye también un método para tratar las infecciones bacterianas mediante la inhibición de Fab I. En un aspecto particular, los compuestos de esta invención son útiles como agentes antibacterianos.

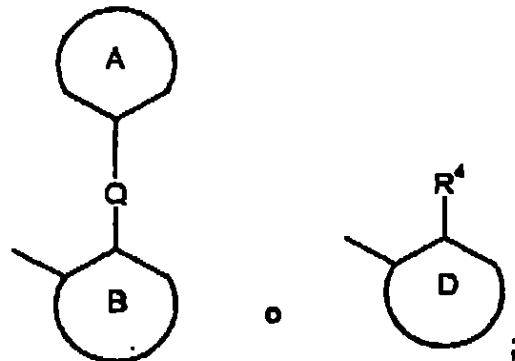
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta invención comprende compuestos de las fórmulas (I) y (II) :



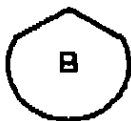
donde:

- 5 R^1 es H o alquilo C_{1-4} ;
 R^2 es alquilo C_{1-4} ;
 R^3 es



Q es un enlace sencillo, -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, o -CH₂CH₂-;
 R^4 es alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , OH, CF₃ o piperidino;

- 10  es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R^5 ;

 es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R^6 ;

- 15  es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R^6 ;

R^5 es OR' o NR'C(O)R';

R^6 es OR' o N(R')₂;

27

X es H, alquilo C₁₋₄, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R', CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I, o-S(O)_rCF₃;

R' es H, alquilo C₁₋₆, -alquil C₀₋₆-Ar; y

r es 0, 1 ó 2;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se incluyen en esta invención las sales de adición y complejos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención. En los casos en que los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros quirales, a menos que se especifique, esta invención incluye cada compuesto único racémico, así como
10 cada compuesto único no racémico.

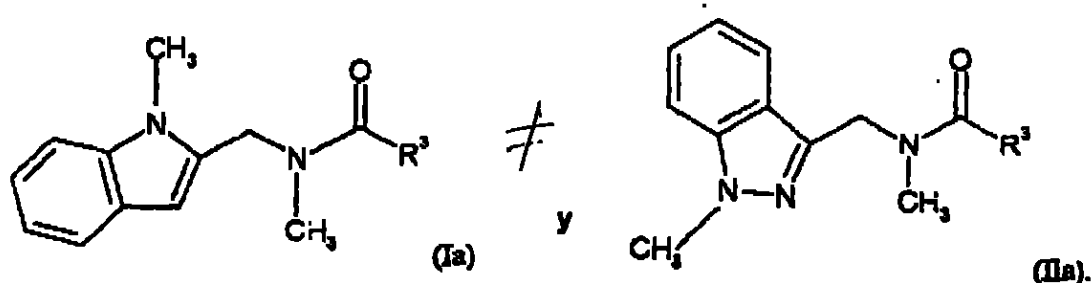
En los casos en que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono no saturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E), están dentro del alcance de esta invención. En los casos en que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enólicos, tales como

15  y , cada forma tautomérica se contempla como incluida en esta invención, tanto si existe en equilibrio como si está bloqueada en una forma por sustitución apropiada con R'. El significado de cualquier sustituyente en cualquier caso es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro sustituyente en cualquier otro caso.
20

También se incluyen en esta invención los profármacos de los compuestos de esta invención. Se considera que son profármacos todos los portadores unidos covalentemente que liberan *in vivo* el fármaco activo principal según la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) inhiben la Fab I. La inhibición de esta enzima
25 es útil en el tratamiento de las infecciones bacterianas. También, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como agentes antifúngicos. Adicionalmente, los compuestos pueden ser útiles en combinación con antibióticos conocidos.

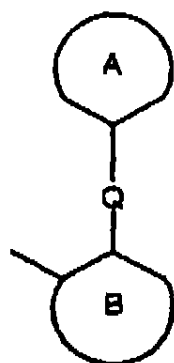
Con respecto a las fórmulas (I) y (II), esta invención incluye preferiblemente compuestos de las fórmulas (Ia) y (IIa):



9

donde R^3 es como se ha definido para los compuestos de las fórmulas (I) y (II).

De forma adecuada, con respecto a las fórmulas (I) y (II), R^3 es:



Preferiblemente



es 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo,

2- o 3-tiofenilo, tiazolilo, fenilo o fenilo sustituido con O-alquilo C_{1-4} o $NHC(O)$ -alquilo

5 C_{1-4} .



Lo más preferiblemente

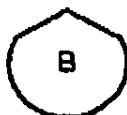
es 3- o 4-piridilo, 3-furanilo, 3-tiofenilo, fenilo



o fenilo sustituido con $OCCH_3$ o $NHC(O)CH_3$. También preferiblemente

es 2-,

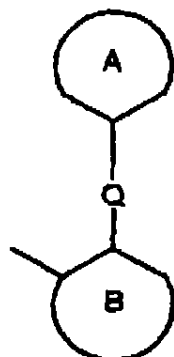
3- o 4-piridilo, fenilo o fenilo sustituido con OH o NH_2 . Lo más preferiblemente



es fenilo o 2-piridilo.

10

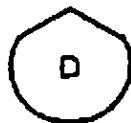
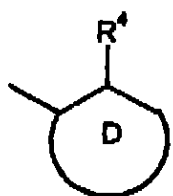
De forma adecuada, con respecto a las fórmulas (I) y (II), R^3 es:



donde Q es un enlace sencillo, -O- o $-CH_2CH_2-$. Preferiblemente

Q es un enlace sencillo.

De forma adecuada, con respecto a la fórmula (I), R^3 es:



Preferiblemente, es fenilo sin sustituir o sustituido con OH, NH₂ o N(CH₃)₂ y R⁴ es alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, CF₃ o piperidinilo.

Ejemplos representativos de los nuevos compuestos de esta invención son los compuestos de los ejemplos detallados más adelante.

5 Las abreviaturas y símbolos comúnmente usados en la técnica de los péptidos y en la técnica química se usan aquí para describir los compuestos de esta invención. En general, las abreviaturas de los aminoácidos siguen las normas de la IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature como está descrito en *Eur. J. Biochem.*, 158, 9 (1984).

10 Alquilo C₁₋₄, como se aplica aquí, significa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, e incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *t*-butilo. Alquilo C₁₋₆ incluye adicionalmente pentilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo y sus isómeros alifáticos sencillos. Alquilo C₆₋₄ y alquilo C₆₋₆ indican adicionalmente que no es necesario que ningún grupo alquilo esté presente (por ejemplo, que un enlace covalente esté presente).

15 Cualquier alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con el grupo R^x, que puede estar sobre cualquier átomo de carbono que da como resultado una estructura estable y se obtiene por técnicas convencionales de síntesis. Grupos adecuados para R^x son alquilo C₁₋₄, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, -NO₂, -CF₃,
20 CO R', CONR', COR', NHCOR', C(=O)NR', C(=O)N(R')R', C(=O)N(R')C(=O)R',
se han definido para los compuestos de la fórmula (I).

Halógeno o halo significa F, Cl, Br, y I.

25 Ar, o arilo, como se aplica aquí, significa fenilo o naftilo, o fenilo o naftilo sustituido con uno a tres sustituyentes, tales como los definidos antes para el alquilo, o sustituido con metilendioxi.

30 Het, o heterociclo, indica un anillo monocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros que contiene uno a tres heteroátomos elegidos del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que son estables y se obtienen por síntesis química convencional. Heterociclos ilustrativos son benzofurilo, benzimidazolilo, benzopirranilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y tetra- y perhidro-quinolinilo e isoquinolinilo. Cual-

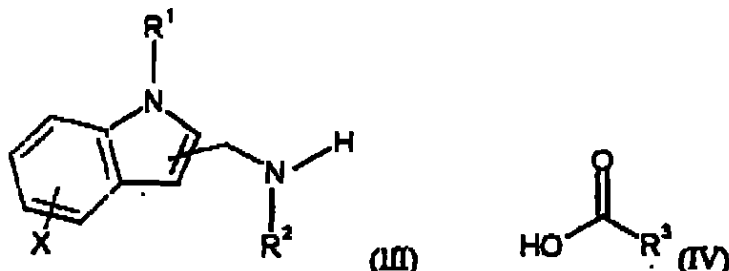
qualquier combinación accesible de hasta tres sustituyentes sobre el anillo Het, tales como los definidos antes para el alquilo, que se obtienen por síntesis química convencional y son estables, están dentro del alcance de esta invención .

Ciertos grupos de radicales están abreviados aquí. *t*-Bu indica el radical butilo terciario, Boc indica el radical *t*-butoxicarbonilo, Fmoc indica el radical fluorenilmetoxycarbonilo, Ph indica el radical fenilo, Cbz indica el radical benciloxicarbonilo, Bn indica el radical bencilo, Me indica metilo, Et indica etilo, Ac indica acetilo, Alk indica alquilo C₁₋₄, Nph indica 1- o 2-naftilo y cHex indica ciclohexilo. Tet indica 5-tetrazolio.

Ciertos reactivos están abreviados aquí. DCC indica diciclohexilcarbodiimida, DMAP indica dimetilaminopiridina, EDC indica hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBT indica 1-hidroxbenzotriazol, THF indica tetrahidrofurano, DIEA indica diisopropiletilamina, DEAD indica azodicarboxilato de dietilo, PPh₃ indica trifenilfosfina, DIAD indica azodicarboxilato de diisopropilo, DME indica dimetoxietano, DMF indica dimetilformamida, NBS indica N-bromosuccinimida, Pd/C indica un catalizador de paladio sobre carbono, PPA indica ácido polifosfórico, DPPA indica difenilfosforil-azida, BOP indica hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilox-tris(dimetilamino)fosfonio, HF indica ácido fluorhídrico, TEA indica trietilamina, TFA indica ácido trifluoroacético, PCC indica clorocromato de piridinio.

Generalmente, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se preparan por medio de:

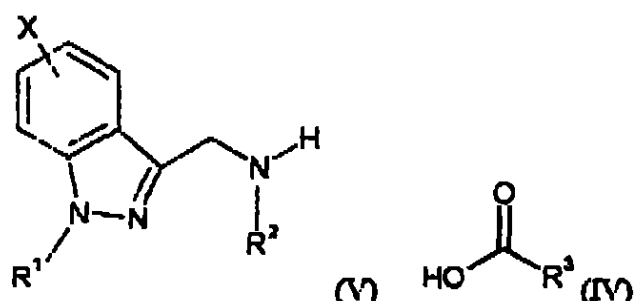
(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV):



donde R¹, R², R³ y X son como se han definido en la fórmula (I), con todos los grupos funcionales reactivos protegidos, en presencia de EDC y HOBT; o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (IV):

12



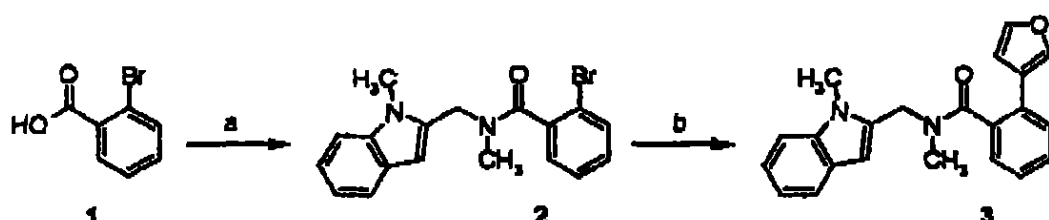
donde R¹, R², R³ y X son como se han definido en la fórmula (I), con todos los grupos funcionales reactivos protegidos, en presencia de EDC y HOBT;

y separar después todos los grupos protectores, y opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

5

En particular, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) se preparan por los métodos generales descritos en los esquemas que siguen.

Esquema I



- 10 (a) 1-metil-2-(metilaminometil)indol, EDC, HOBT.H₂O, Et₃N, DMF; (b) ácido furan-3-borónico, Pd(PPh₃)₄, C₃H₇CO₂, DME, H₂O.

Un ácido 2-haloarilcarboxílico adecuado, por ejemplo ácido 2-bromobenzoico (I-1), se convierte en una forma activada usando, por ejemplo, EDC y HOBT, o SOCl₂, y posteriormente se hace reaccionar la forma activada con una amina apropiada, por

- 15 ejemplo, 1-metil-2-(metilaminometil)indol, en un disolvente adecuado tal como DMF, CH₂Cl₂, o CH₃N, para dar el compuesto I-2. Dependiendo de si se necesita o no la neutralización del ácido, se puede añadir una base, tal como trietilamina (Et₃N), diisopropilietilamina ((i-Pr)₂NEt), o piridina. Se conocen otros muchos métodos para conver-

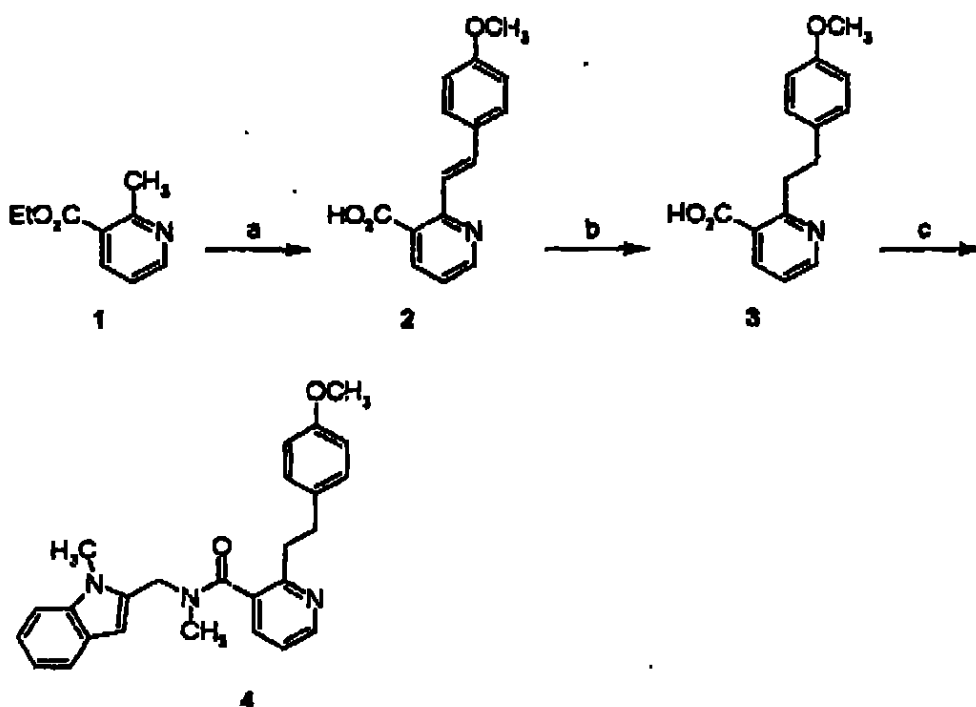
- 20 tificar un ácido carboxílico en una amida, y se pueden encontrar en los libros estándar de referencia, tales como "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol. I - VI (publicado por Wiley-Interscience) o Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis" (publicado por Springer-Verlag). La haloarilcarboxamida I-2 resultante se hace reaccionar con

- un derivado apropiado del ácido borónico, tal como un ácido furan-3-borónico, para dar el compuesto I-3 en una reacción tipo Suzuki (*Synth. Commun.* 1981, 11, 513; para una revisión véase Martín, A.R.; Yang, Y. *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 221). Esta reacción generalmente está mediada por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), aunque se puede usar una amplia variedad de catalizadores de paladio, incluyendo acetato de

25

paladio, acetato de paladio en presencia de tris(*orto*-tolil)fosfina, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), cloruro de 1,4-bis(difenilfosfinobutano)paladio(II), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II), cloruro de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) y paladio sobre carbono en presencia de trifenilfosfina. La reacción requiere una base como eliminador del ácido, y generalmente se usa carbonato de sodio (Na₂CO₃) acuoso. Sin embargo, se pueden usar otras bases, tales como hidrógenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, y trietilamina. Típicamente, se prefieren disolventes neutros miscibles con agua, incluyendo DME, THF y DMF.

Esquema II



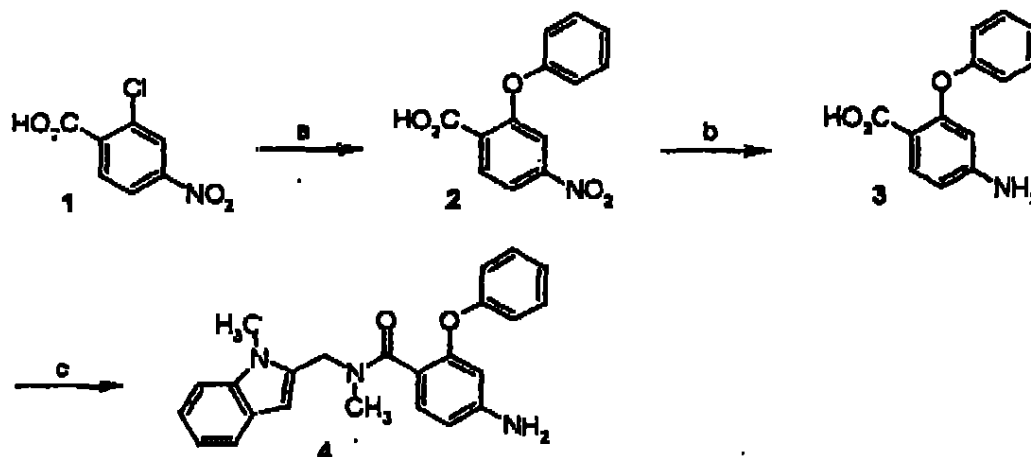
(a) *para*-anisaldehído, NaH, *tert*-BuOH, DMF; (b) H₂, Pd/C, NaOH, H₂O; (c) 1-metil-2-(metilaminometil)indol, EDC, HOBT.H₂O, (*i*-Pr)₃NEt, DMF.

De acuerdo con el procedimiento general de Brenner *et al.* (*J. Het. Chem.* 1982, 19, 897-900), un éster adecuado de 2-metilnicotínico, por ejemplo 2-metilnicotinato de etilo (II-1), se hace reaccionar con un aldehído aromático, tal como *para*-anisaldehído, para dar el compuesto II-2. La reacción está mediada por una base fuerte, típicamente *tert*-butoxido de sodio, y se lleva a cabo en un disolvente polar, generalmente DMF. La reducción del grupo olefínico del compuesto I-2, se realiza convenientemente por hidrogenación como se describe por van der Stelt, *et al.* (*Arzneim. Forsch.* 1968, 18, 756-758). La reacción se lleva a cabo en condiciones básicas en presencia de un catalizador de paladio, generalmente paladio sobre carbón activado. Los hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, son las

bases preferidas, y la reacción se realiza típicamente en H₂O, aunque se puede usar también un disolvente hidroxílico acuoso, tal como MeOH acuoso, EtOH, o *i*-PrOH. El ácido resultante, II-3, se convierte en el compuesto II-4 por los métodos descritos en el Esquema I.

5

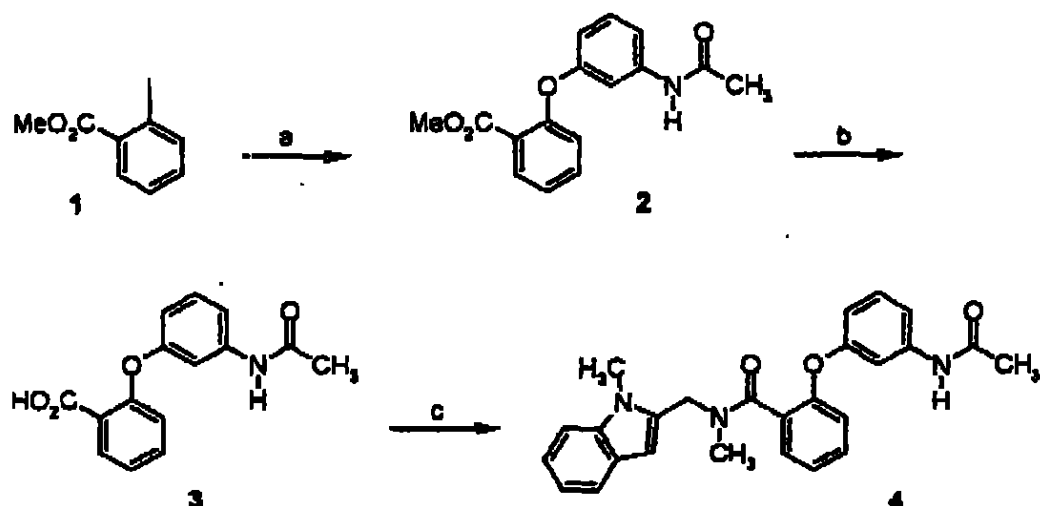
Esquema III



(a) fenol, NaOMe, MeOH, después Cu, DMA; (b) H₂, Pd/C, MeOH; (c) 1-metil-2-(metilaminometil)indol, EDC, HOBT.H₂O, Et₃N, DMF.

Un derivado adecuado de ácido 2-halobenzoico, por ejemplo ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (III-1), reacciona con un alcohol apropiado, por ejemplo fenol, para dar un derivado éter tal como el compuesto III-2. La reacción está mediada por polvo de cobre, y se lleva a cabo típicamente en un disolvente polar aprótico de alto punto de ebullición, tal como N,N-dimetilacetamida (DMA). El derivado alcohol se convierte a menudo en el correspondiente alcóxido por desprotonación con una base adecuada. Las bases típicas incluyen hidruro de sodio (NaH) en THF, DMF o DMA (o sus mezclas), o metóxido de sodio (NaOMe) en metanol. El grupo nitro del compuesto III-2 se puede reducir de forma conveniente por hidrogenación sobre un catalizador de metal paladio, típicamente paladio sobre carbón activado (Pd/C). Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen MeOH, EtOH, EtOAc, AcOH, o sus mezclas. Otros métodos para la reducción de los grupos nitro a los correspondientes aminas son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar en los volúmenes estándar de referencia, tales como Compendium of Organic Synthetic Methods (Wiley-Interscience). El derivado resultante, III-3, se convierte en el compuesto III-4 como se describe en el Esquema I.

Esquema IV



(a) 3-(acetilamino)fenol, Cu_2O , DMA; (b) NaOH, dioxano, H_2O , después HCl; (c) 1-metil-2-(metilam|nometil)indol, EDC, HOBT. H_2O , Et_3N , DMF.

5 Alternativamente, un derivado adecuado de ácido 2-halobenzoico, por ejemplo 2-yodobenzoato de metilo (IV-1), reacciona con un alcohol apropiado, por ejemplo 3-(acetilamino)fenol, en presencia de una sal de cobre(I), preferiblemente óxido de cobre(I) (Cu_2O) para dar el derivado éter IV-2. Se prefiere un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilacetamida (DMA). El éster metílico del compuesto IV-2 se hidroliza usando una base acuosa, por ejemplo, LiOH o NaOH en dioxano acuoso, THF, metanol o etanol, y la sal carboxilato intermedia se acidifica con un ácido adecuado, por ejemplo TFA o HCl, para dar el ácido carboxílico IV-3 que se convierte en el compuesto IV-4 como se describe en el Esquema I.

10

Los reactivos de acoplamiento de amida como se usan aquí, significan reactivos que se pueden usar para formar enlaces peptídicos. Los métodos típicos de acoplamiento emplean carbodlimidas, anhídridos y ésteres y haluros de acilo, activados. Son típicos, reactivos tales como EDC, DCC, DPPA, PPA, reactivo BOP, HOBT, N-hidroxisuccinimida y cloruro de oxalilo.

15

Las sales de adición de ácido de los compuestos se preparan de forma estándar en un disolvente adecuado a partir del compuesto principal y un exceso de un ácido, tal como clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, maleico, succínico o metanosulfónico. Ciertos compuestos forman sales internas o zwitteriones que pueden ser aceptables. Las sales catiónicas se preparan tratando el compuesto principal con un exceso de un reactivo alcalino, tal como un hidróxido, carbonato o alcóxido, que contiene el apropiado catión; o con una amina orgánica apropiada. Los cationes tales como Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y NH_4^+ son ejemplos

20

25

16

específicos de los cationes presentes en las sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) o fórmula (II) se pueden usar en la fabricación de un medicamento. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) o fórmula (II) preparados como se ha descrito antes, se pueden formular como soluciones o polvos liofilizados para administración parenteral. Los polvos se pueden reconstituir por adición de un diluyente adecuado u otro vehículo farmacéuticamente aceptable antes de su uso. La formulación líquida puede ser una solución acuosa tamponada, isotónica. Ejemplos de diluyentes adecuados son la solución salina fisiológica isotónica, dextrosa estándar al 5 % en agua o solución tampón de acetato de sodio o de amonio. Tal formulación es especialmente adecuada para administración parenteral, pero se puede usar también para administración oral o puede estar contenida en un inhalador o nebulizador de dosificación para Insuflación. Puede ser deseable añadir excipientes tales como polivinilpirrolidona, gelatina, hidroximetilcelulosa, goma arábiga, polietilenglicol, manitol, cloruro de sodio o citrato de sodio.

Alternativamente, estos compuestos pueden ser encapsulados, comprimidos o preparados en emulsión o jarabe para administración oral. Se pueden añadir excipientes sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para mejorar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición. Los excipientes sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, *terra alba*, estearato de magnesio o ácido estearico, talco, pectina, goma arábiga, agar o gelatina. Los excipientes líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahueta, aceite de oliva, solución salina y agua. Los excipientes pueden incluir también un material de liberación sostenida tal como monoestearato de glicerilo o dioleato de glicerilo, sólo o con una cera. La cantidad de excipientes sólidos varía pero, preferiblemente, estará entre aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 1 gramo por unidad de dosis. Las preparaciones farmacéuticas se elaboran siguiendo las técnicas convencionales de farmacia que incluyen molienda, mezcla, granulación, y compresión, cuando sea necesario, para las formas de comprimidos; o molienda, mezcla, y llenado, para las formas de cápsulas de gelatina dura. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, elixir, emulsión o una suspensión acuosa o no acuosa. Tal formulación líquida se puede administrar directamente p.o. o incluida dentro de cápsulas de gelatina blanda.

Para administración rectal, los compuestos de esta invención pueden estar combinados también con excipientes, tales como manteca de cacao, glicerina, gelatina

o polietilenglicoles, y moldeados en supositorios.

Para administración tópica, los compuestos de esta invención pueden estar combinados con diluyentes para tomar la forma de pomadas, geles, pastas, cremas, polvos o pulverizaciones. Las composiciones que son pomadas, geles, pastas o cremas contienen diluyentes, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de estas sustancias. Las composiciones que son polvos o pulverizaciones contienen diluyentes, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Adicionalmente, para administración tópica oftalmológica, los excipientes típicos son agua, mezclas de agua y disolventes miscibles con agua, tales como alcoholes inferiores o aceites vegetales, y polímeros no tóxicos solubles en agua, por ejemplo, derivados de celulosa, tal como metilcelulosa.

Los compuestos descritos aquí son inhibidores de Fab I, y son útiles para tratar las infecciones bacterianas. Por ejemplo, estos compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, tales como, por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio superior (por ejemplo, otitis media, traqueítis bacteriana, epiglotitis aguda, tiroiditis), del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, emplema, absceso pulmonar), cardíacas (por ejemplo, endocarditis infecciosa), gastrointestinales (por ejemplo, diarrea secretora, absceso esplénico, absceso retroperitoneal), del sistema nervioso central (por ejemplo, absceso cerebral), de los ojos (por ejemplo, blefaritis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis, celulitis preseptal y orbital, dacriocistitis), de los riñones y tracto urinario (por ejemplo, epididimitis, abscesos intramurales y perinéfricos, síndrome del shock tóxico), de la piel (por ejemplo, impétigo, folliculitis, abscesos cutáneos, celulitis, infección de heridas, miositis bacteriana), y de los huesos y articulaciones (por ejemplo, artritis séptica, osteomielitis). También, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como agentes antifúngicos. Adicionalmente, los compuestos pueden ser útiles en combinación con antibióticos conocidos.

Los compuestos de esta invención se administran al paciente, de tal forma que la concentración de fármaco sea suficiente para tratar las infecciones bacterianas. La composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra en una dosis oral de entre aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg, tomados de una sola vez o en varias veces al día, de forma consistente con la condición del paciente. Preferiblemente, la dosis oral debe ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, aunque la dosis pueda variar dependiendo de la edad, peso corporal y síntomas del paciente. Para terapia aguda, se prefiere la administración parenteral. Una

18

infusión intravenosa del compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) en dextrosa al 5 % en agua o en solución salina fisiológica, o una formulación similar con excipientes adecuados, es la más efectiva, aunque una inyección de *bolus* intramuscular es útil también. El nivel preciso y el método por el que los compuestos se administran es fácil de determinar por un experto en la técnica.

Los compuestos se pueden ensayar con alguno entre varios ensayos biológicos para determinar la concentración de compuesto que es necesaria para tener un efecto farmacológico dado.

Clonación de *FabI* de *S. aureus*:

10 El gen *fabI* se clonó a partir del DNA cromosómico de la cepa WCUH29 de *S. aureus* usando la reacción en cadena de la polimerasa. Se realizó la amplificación usando Taq-DNA-polimerasa (BRL) y los siguientes cebadores:

5'-CGCCTCGAGATGTTAAATCTTGAAAACAAAACATATGTC-3' y

15 5'-CGCGGATCCAATCAAGTCAGGTTGAAATATCCA-3' (los sitios *XhoI* y *BamHI* están subrayados). El fragmento resultante se digirió entonces con *XhoI* y *BamHI* y se ligó al vector de expresión pET-16b (Novagen) digerido con *XhoI* y *BamHI*, produciendo pET-His₁₀-*fabI*. La secuencia génica de *fabI* se confirmó por la secuenciación automática del ciclo usando un aparato de Applied Biosystems modelo 377. La versión sin marcar de pET-*fabI* se construyó digiriendo pET-His₁₀-*fabI* con *NcoI* y *NdeI* para separar un
20 fragmento de 97 bp que codifica el marcador His 10, el sitio de escisión del factor Xa y los primeros 8 aminoácidos de *FabI*, y reemplazando el mismo con un conector que codifica los primeros 8 aminoácidos de *FabI* más un resto de glicina entre el iniciador metionina y la lisina de la posición 2. Este plásmido se llamó pET-*fabI*. El conector se hizo por hibridación de los dos oligonucleótidos siguientes:

25 5'-CATGGGCTTAAATCTTGAAAACAAAACA-3' y

5'-TATGTTTTGTTTTCAAGATTTAAGCC-3'. La secuencia del conector en pET-*fabI* se confirmó por el método del didesoxinucleótido. Para evaluación del compuesto se usó solamente *FabI* nativa. Para una superproducción de *FabI* nativa, se transformó el plásmido pET-*fabI* en células BL21 (DE3) (Novagen), para formar la cepa
30 BL21(DE3):pET-*fabI*.

Purificación de *FabI* de *S. Aureus*:

La *FabI* de *S. aureus* se expresó como una proteína soluble a una concentración del 10% de las proteínas celulares totales, siendo recuperados 400 g de células de 15 litros de fermentación en un medio de triptona-fosfato. Se lisaron las células y se
35 centrifugó la muestra. El sobrenadante resultante se filtró y se purificó usando tres co-

19

lumnas consecutivas de cromatografía: columnas de cromatografía de cambio iónico (Source 15Q), de afinidad de color (Blue sepharose), y de exclusión por tamaño molecular (Superose 12). Después de cada columna las fracciones que contienen FabI se reunieron, se concentraron, y se comprobaron en cuanto a pureza y actividad biológica.

Clonación de FabI de E. coli:

Un fragmento de PCR de tamaño correcto para la FabI de *E. coli* se amplificó por PCR a partir del DNA cromosómico de *E. coli*, se subclonó en el vector de clonación TOPO TA, y se verificó por análisis de las colonias por PCR + endonucleasa de restricción. El presunto fragmento de FabI de *E. coli* por PCR se subclonó en el vector de expresión pBluePat. El clon FabI se transformó en la cepa BL21 (DE3) de *E. coli*. Los estudios de expresión a pequeña escala mostraron una banda proteínica sobrexpresada de peso molecular correcto (~28 Kda) para FabI de *E. coli* claramente visible después de tinción con Coomassie de los geles de SDS-PAGE. La secuenciación de DNA de las construcciones de expresión de FabI de *E. coli* aclaró que no se observaron errores. La secuenciación de aminoácidos con N' terminal ha confirmado que la banda proteínica sobrexpresada es de FabI de *E. coli*.

Purificación de FabI de E. coli:

La FabI de *E. coli* se expresó como una proteína soluble a una concentración del 15% de las proteínas celulares totales, siendo recuperados 120 g de células de 3 litros de fermentación en frascos de agitación con caldo terrific modificado. Se lisaron las células y se centrifugó la muestra. El sobrenadante resultante se filtró y se purificó usando tres columnas consecutivas de cromatografía: de cambio iónico (Source 15Q), de afinidad de color (Blue sepharose), y de exclusión por tamaño molecular (Superose 12). Después de cada columna las fracciones que contienen FabI se reunieron, se concentraron, y se comprobaron en cuanto a pureza y actividad biológica.

Ensayo de inhibición (NADH) de la enzima FabI de S. Aureus:

Los ensayos se llevaron a cabo en la mitad de la superficie de placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 50 µl conteniendo NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4 %, crotonoil-CoA 0,25 mM, NADH 1 mM, y una dilución apropiada de FabI de *S. aureus*. Los inhibidores fueron variados típicamente en el intervalo de 0,01-10 µM. Se hizo seguimiento del consumo de NADH durante 20 minutos a 30 °C siguiendo el cambio de la absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estimaron por un ajuste exponencial de las curvas de progresión no lineales representadas por la pen-

diente de la tangente a $t = 0$ min. Las IC_{50} se estimaron por un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo estándar de 4 parámetros y se registraron típicamente como la media $\pm$ S.D. de determinaciones duplicadas. Actualmente se incluye en todos los ensayos, como testigo positivo, triclosan, un agente comercial antibacteriano e inhibidor de FabI. Los compuestos de esta invención tienen unas IC_{50} desde aproximadamente 1,50 micromolar hasta aproximadamente 0,15 micromolar.

Ensayo de Inhibición (NADPH) de la enzima FabI de *S. Aureus*:

Los ensayos se llevaron a cabo en la mitad de la superficie de placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 150 μ l conteniendo NaADA 100 mM, pH 8,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4 %, crotonoil-CoA 0,25 mM, NADPH 50 μ M, y una dilución apropiada de FabI de *S. aureus*. Los inhibidores fueron variados típicamente en el intervalo de 0,01-10 μ M. Se hizo seguimiento del consumo de NADPH durante 20 minutos a 30 °C siguiendo el cambio de la absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estimaron por un ajuste exponencial de las curvas de progresión no lineales representadas por la pendiente de la tangente a $t = 0$ min. Las IC_{50} se estimaron por un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo estándar de 4 parámetros y se registraron típicamente como la media $\pm$ S.D. de determinaciones duplicadas. Actualmente se incluye en todos los ensayos, como testigo positivo, triclosan, un agente comercial antibacteriano e inhibidor de FabI.

Ensayo de Inhibición de la enzima FabI de *E. coli*:

Los ensayos se llevaron a cabo en la mitad de la superficie de placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 150 μ l conteniendo NaADA 100 mM, pH 8,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4 %, crotonoil-CoA 0,25 mM, NADH 50 μ M, y una dilución apropiada de FabI de *E. coli*. Los inhibidores fueron variados típicamente en el intervalo de 0,01-10 μ M. Se hizo seguimiento del consumo de NADH durante 20 minutos a 30 °C siguiendo el cambio de la absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estimaron por un ajuste exponencial de las curvas de progresión no lineales representadas por la pendiente de la tangente a $t = 0$ min. Las IC_{50} se estimaron por un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo estándar de 4 parámetros y se registraron típicamente como la media $\pm$ S.D. de determinaciones duplicadas. Actualmente se incluye en todos los ensayos, como testigo positivo, triclosan, un agente comercial antibacteriano e inhibidor de FabI. Los compuestos de esta invención tienen unas IC_{50} desde aproximadamente 20,0 micromolar hasta aproximadamente 2,0 micromolar.



Preparación y purificación de crotonoil-ACP:

Las reacciones contenían 5 mg/ml de apo-ACP de *E. coli*, crotonoil-CoA (Fluka) 0,8 mM, $MgCl_2$ 10 mM, y ACP-sintetasa de *S. pneumoniae* 30 μM en NaHEPES 50 mM, pH 7,5. La mezcla se agitó cuidadosamente en un agitador magnético a 23 °C durante 2 horas, y la reacción se terminó por la adición de EDTA 15 mM. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de 0,2 micras (Millipore) y se aplicó a una columna MonoQ (Pharmacia) equilibrada con Tris-Cl 20 mM, pH 7,5. La columna se lavó con solución tampón hasta que se separó todo el material no adherente (como se observa por detección en UV) y la crotonoil-ACP se eluyó con un gradiente lineal de 0 a 400 mM de NaCl.

Ensayo de inhibición de la enzima FabI de *S. aureus* usando crotonoil-ACP:

Los ensayos se llevaron a cabo en la mitad de la superficie de placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 150 μl conteniendo NaADA 100 mM, pH 8,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodiacético), glicerol al 4 %, crotonoil-ACP 25 μM , NADPH 50 μM , y una dilución apropiada de FabI de *S. Aureus* (aproximadamente 20 nM). Los inhibidores fueron variados típicamente en el intervalo de 0,01-10 μM . Se hizo seguimiento del consumo de NADPH durante 20 minutos a 30 °C siguiendo el cambio de la absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estimaron por un ajuste lineal de las curvas de progresión. Las IC_{50} se estimaron por un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo estándar de 4 parámetros (Ecuación 1) y se registraron típicamente como la media $\pm$ S.D. de determinaciones duplicadas. La K_i aparente se calculó a partir de la Ecuación 2 asumiendo que la inhibición es competitiva con la crotonoil-ACP.

Ecuación 1: $v = \text{Intervalo} / (1 + [I]/IC_{50}) + \text{línea base}$

Ecuación 2: $K_i (\text{aparente}) = IC_{50} / (1 + [S]/K_s)$

Ensayo de actividad antimicrobiana:

La actividad antimicrobiana en células enteras se determinó por microdilución en caldo de cultivo usando el procedimiento recomendado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". El compuesto se ensayó en una serie de diluciones al doble en el intervalo de 0,06 a 64 mcg/ml. Los organismos de ensayo se seleccionaron entre las siguientes cepas de laboratorio: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Staphylococcus aureus* WCUH29, *Streptococcus pneumoniae* ERY2, *Streptococcus pneumoniae* 1629, *Streptococcus pneumoniae* N 1387, *Enterococcus faecalis* 1, *Enterococcus faecalis* 7, *Haemophilus Influenzae* Q1, *Haemophilus influen-*

22

zae NEMC1, *Moraxella Catarrhalis* 1502, *Escherichia coli* 7623 AcrABEFD+, *Escherichia coli* 120 AcrAB-, *Escherichia coli* MG1655, *Escherichia coli* MG1658. La concentración mínima inhibitoria (MIC) se determinó como la más baja concentración de compuesto que inhibe un crecimiento visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar en la determinación del punto final de la MIC.

Un experto en la técnica debe considerar que cualquier compuesto con una MIC inferior a 256 µg/ml es un potencial compuesto protagonista. Preferiblemente, los compuestos usados en los ensayos antimicrobianos de la presente invención tienen un valor de MIC inferior a 128 µg/ml. Lo más preferiblemente, dichos compuestos tienen un valor de MIC inferior a 64 µg/ml.

Los ejemplos que siguen no se pretende de ningún modo que limiten el alcance de esta invención, pero se proporcionan para ilustrar cómo preparar y usar los compuestos de esta invención. Muchas otras realizaciones serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

EJEMPLOS

Generalidades

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (¹H NMR) se registraron a 250, 300, 360, o 400 MHz, y los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) en relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Las abreviaturas para los datos de la NMR son como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento de NMR medida en Hertz. CDCl₃ es deuteriocloroformo, DMSO-d₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD₃OD es tetradeuteriometanol. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electronebulización (ES). Los análisis elementales fueron realizados por Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ. Los puntos de fusión se obtuvieron con un aparato de puntos de fusión de Thomas-Hoover y no están corregidos. Todas las temperaturas se registran en grados Celsius. Para la cromatografía en capa fina se usaron placas de cromatografía en capa fina Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254. La cromatografía rápida se realizó sobre gel de sílice Kieselgel 60 (230-400 mallas) de E. Merck. La HPLC analítica se realizó en sistemas de cromatografía de Beckman. La HPLC preparativa se realizó usando sistemas de cromatografía de Gilson. ODS se refiere a un soporte cromatográfico de gel de sílice derivatizado con octadecilsililo. YMC ODS-AQ® es un soporte cromatográfico de ODS y es una marca registrada de YMC Co. Ltd., Kyoto, Japón. PRP-1® es un soporte cromatográfico polimérico (estireno-divinilbenceno), y es una marca registrada de Hamil-

24

tori Co., Reno, Nevada. Celite® es un adyuvante de filtración compuesto de tierra de diatomeas lavada con ácido, y es una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

Preparación 1

5 Preparación de 1-metil-2-(metilaminometil)indol

a) 1-Metilindol-2-carboxilato de etilo

Se lavó NaH (dispersión al 80 % en aceite mineral, 8,02 g, 200,49 mmol) con hexano y después se suspendió en DMF seca (530 ml). Se añadió indol-2-carboxilato de etilo sólido (25,29 g, 133,66 mmol), en porciones, durante 5-10 min, dejando que el
10 desprendimiento de gas case entre las adiciones. Cuando la adición fue completa, se agitó la mezcla amarilla durante 15 min, y después se añadió yoduro de metilo (42 ml, 668,3 mmol) de una sola vez. La reacción fue exotérmica, y la temperatura interna llegó hasta 40-45 °C. Después de 1 h, se sofocó la reacción con NH₄Cl al 10 % (100 ml) y se concentró en un rotavapor (alto vacío). El residuo se sometió a reparto entre Et₂O
15 (500 ml) y H₂O (100 ml) y se separaron las capas. La capa de Et₂O se lavó con H₂O (100 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar el compuesto del epígrafe (27,10 g, cuantitativo) como un sólido amarillo claro. Dicho sólido se usó sin purificación adicional: TLC (EtOAc al 10%/hexano) R_f = 0,39.

b) N,1-Dimetilindol-2-carboxamida

Una suspensión de 1-metilindol-2-carboxilato de etilo (27,10 g, 133,34 mmol) en CH₃NH₂ acuosa al 40 % (300 ml) y MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente. Un sólido tendía a subir gradualmente por las paredes del matraz, y periódicamente se arrastró hacia abajo con MeOH. El matraz se cerró fuertemente para mantener el material en su interior. Cuando se realizó la reacción, se disolvió el sólido, pero eventual-
25 mente el producto empezó a precipitar. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, y después se concentró para separar aproximadamente 200 ml del disolvente. El residuo restante se diluyó con H₂O (300 ml), y el sólido se recogió por filtración con succión y se lavó con H₂O. Secando a 50-60 °C en alto vacío se obtuvo el compuesto del epígrafe (23,45 g, 93 %) como un sólido débilmente amarillento: ¹H
30 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,43 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,10-6,30 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,01 (d, J = 4,9 Hz, 3H).

c) 1-Metil-2-(metilaminometil)indol

Un matraz de tres bocas de 3 litros de fondo redondo equipado con un agitador vertical se cargó con N,1-dimetilindol-2-carboxamida (23,45 g, 124,58 mmol) y THF anhidro (170 ml). La solución se agitó a la vez que se añadía con una jeringa una solu-
35 ción de LiAlH₄ en THF (1,0 M, 250 ml, 250 mmol). Se desprendió gas durante la adi-

ción de los primeros 50 ml de solución de LiAlH_4 . Cuando se completó la adición, la solución resultante de color amarillo claro se calentó a reflujo suave. Después de 23 h, se enfrió la reacción en hielo y se sofocó por la adición sucesional gota a gota de H_2O (9,5 ml), NaOH al 15 % (9,5 ml) y H_2O (28,5 ml). Se agitó la mezcla durante 15 min, se filtró después a través de celite®, y la almohadilla filtrante se lavó cuidadosamente con THF. Se concentró el filtrado y el residuo se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice (MeOH al 10%/ CHCl_3 conteniendo 5 % de NH_4OH concentrado). Se obtuvo el compuesto del epígrafe (20,17 g, 93 %) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02-7,35 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Preparación 2

Preparación de ácido 2-[2-(4-metoxifenil)etil]nicotínico

a) Ácido 2-[2-(4-metoxifenil)etil]nicotínico

Una mezcla de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 7,4 g, 0,185 mol), *tert*-butanol (11,12 g, 0,15 mol), y DMF anhidra (100 ml) se calentó cuidadosamente a 80 °C hasta que cesó el desprendimiento de gas, y después de enfrió a 0 °C en atmósfera de argón. Se añadió una solución de 2-metilnicotinato de etilo (7,7 ml, 0,050 mol) en DMF anhidra (17 ml), gota a gota, durante 3 min, y la mezcla naranja rojiza se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución de *para*-anisaldehído (7,3 ml, 0,080 mol) en DMF anhidra (17 ml), gota a gota, durante 3 min, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche, después se vertió sobre agua con hielo (200 ml) y la solución se acidificó hasta pH 6 con ácido acético glacial. Se ajustó el volumen hasta 1 litro con H_2O , se raspó el matraz con una varilla de vidrio, y se dejó en reposo la mezcla a temperatura ambiente durante varias horas, y después en el refrigerador toda la noche. Se recogió el sólido por filtración con succión y se lavó con H_2O . Por recristalización en EtOH absoluto hirviendo se obtuvo el compuesto del epígrafe (5,31 g, 42 % en dos recogidas) como agujas amarillas: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H); MS (ES) m/e 258 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

b) Ácido 2-[2-(4-metoxifenil)etil]nicotínico

Se añadió Pd al 10 %/C (2,21 g, 2,08 mmol) a una solución de ácido 2-[2-(4-metoxifenil)etil]nicotínico (5,31 g, 20,80 mmol) y NaOH 1,0 N (23 ml, 23 mmol) en H_2O (81 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (344,8 KPa) en un aparato de Parr. Después de 4,5 horas, se filtró la mezcla a través de celite®, y el fil-

trado se acidificó hasta pH 5 con ácido acético glacial. Se recogió el sólido por filtración con succión, se lavó con H₂O y se secó en alto vacío a 45 °C para dar el compuesto del epígrafe (4,50 g, 84 %) como un sólido de color blanco sucio: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 2H), 2,82-2,93 (m, 2H).

Preparación 3

Preparación de 2-bromo-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzamida

a) 2-Bromo-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzamida – Método I

10 Una solución de cloruro de 2-bromobenzoilo (1,85 g, 8,45 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de 1-metil-2-(metilaminometil)indol (1,47 g, 8,45 mmol) y Et₃N (3,8 ml, 25,8 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C. Se agitó la reacción a 0 °C durante 15 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, se concentró la mezcla en vacío, y el residuo se diluyó con H₂O. Se extrajo la
15 mezcla con ET₂O y las capas de ET₂O reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron en vacío. El residuo oleoso se trituró con ET₂O/éter de petróleo para dar el compuesto del epígrafe (2,6 g, 87 %) como un sólido blanco: MS (ES) m/e 357 (M + H)⁺.

b) 2-Bromo-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzamida – Método II

A una solución de ácido 2-bromobenzoico (693 mg, 3,45 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)indol (600 mg, 3,45 mmol) y HOBT·H₂O (466 mg, 3,45 mmol) en DMF a temperatura ambiente, se añadió EDC (600 mg, 3,44 mmol). La reacción se dejó en agitación durante toda la noche y después se concentró en vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5 % y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Por cromatografía rápida sobre gel de
20 sílica (MeOH al 2 %/CH₂Cl₂) se obtuvo el compuesto del epígrafe (750 mg, 63 %): MS (ES) m/e 357 (M + H)⁺.

Preparación 4

Preparación de 1-metil-3-(metilaminometil)-1H-indazol

a) 1-Metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

30 Se reunieron en DMF seca (100 ml) ácido indazol-3-carboxílico (5,0 g, 30 mmol), K₂CO₃ (12,4 g, 90 mmol) y MeI (9,3 ml, 150 mmol) y se calentaron a 50 °C. Después de 18 h, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró en vacío. Se recogió el residuo en EtOAc y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílica (EtOAc al 25
35 %/hexano) para dar el compuesto del epígrafe (3,88 g, 88 %) como un sólido amarillo:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,05 (s, 3H).

b) N,1-Dimetil-1H-indazol-3-carboxamida

Una suspensión de 1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (3,88 g, 20,4 mmol) en CH_3NH_2 acuosa al 40 % (100 ml) y MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y en este tiempo se formó una solución homogénea. La solución se concentró hasta aproximadamente 1/3 de su volumen y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con H_2O , y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (3,42 g, 89 %) como un sólido amarillo pálido: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,95 (br s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,05 (d, J = 12,0 Hz, 3H).

c) 1-Metil-3-(metilaminometil)-1H-indazol

Una solución de LiAlH_4 en THF (1,0 M, 36 ml, 36 mmol) se añadió lentamente a una solución de N,1-dimetil-1H-indazol-3-carboxamida (3,42 g, 18 mmol) en THF seco (90 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 horas la mezcla se calentó a refluxo suave. Después de 4 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó por la adición gota a gota de NaOH 2,0 M hasta que se hubo formado un sólido blanco. La mezcla se secó (MgSO_4) y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (3,28 g, 100 %) como un aceite: MS (ES) m/z 176 (M + H) $^+$.

Preparación 5

Preparación de hidrocloruro del ácido 4-amino-2-fenoxibenzoico

a) Ácido 2-fenoxi-4-nitrobenzoico

A una solución en agitación de ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico (3 g, 14,9 mmol) y fenol (3 g, 31,9 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió una solución de NaOMe en MeOH (25 % p/p, 9 ml, 39,4 mmol). Después de 15 minutos la solución se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en dimetilacetamida (50 ml). Se añadió polvo de cobre (100 mg) y la mezcla se calentó a refluxo con agitación (baño de aceite a 180 $^\circ\text{C}$). Después de 1 hora la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1,0 N (40 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron en vacío. El residuo restante se trituró con Et_2O /éter de petróleo 1:1, y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (4,65 g). Éste se usó sin purificación adicional.

b) Hidrocloruro del ácido 4-amino-2-fenoxibenzoico

El ácido 2-fenoxi-4-nitrobenzoico crudo (4,65 g) se recogió en MeOH (150 ml) y se hidrogenó a 344,8 KPa de H_2 sobre Pd al 10 %/C (1 g, 0,9 mmol) en un aparato de

21

Parr. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite®. El filtrado se acidificó con HCl 1,0 N (20 ml), se concentró a sequedad, y se concentró de nuevo en MeOH (2 x). El residuo se trituró con EtOAc/ET₂O y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (4,17 g, 100 %)
5 %) como un sólido de color beige: MS (ES) *m/e* 230,2 (M + H)⁺. Este residuo se usó sin purificación adicional (89 % de pureza por HPLC)..

Preparación 6

Preparación de ácido 2-(3-acetamidofenoxi)benzoico

a) 2-(3-Acetamidofenoxi)benzoato de metilo

10 A una solución en agitación de 2-yodobenzoato de metilo (10 g, 38,2 mmol) en dimetilacetamida (50 ml) se añadieron 3-acetamidofenol (5 g, 33 mmol) y óxido de cobre(I) (2,5 g, 17 mmol), y la mezcla se calentó a refluxo en atmósfera de argón (baño de aceite a 180 °C). Después de 24 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mayor parte del disolvente se separó por destilación. El residuo restante se
15 purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexano) para dar el compuesto del epígrafe crudo (4,95 g, 55 %): MS (ES) *m/e* 286,2 (M + H)⁺. El compuesto del epígrafe preparado de este modo contenía aproximadamente 45 % de acetamidofenol N,O-clorurado como contaminante: MS (ES) *m/e* 420,4 (M + H)⁺. La mezcla se usó sin purificación adicional.

20 b) Ácido 2-(3-acetamidofenoxi)benzoico

 A una solución en agitación de 2-(3-acetamidofenoxi)benzoato de metilo (4,7 g de mezcla cruda) en dioxano (100 ml) se añadió NaOH 1,0 N (24 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, la reacción se acidificó con HCl 1,0 N (24 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/AcOH, 95:4:1) para dar el compuesto del epígrafe
25 crudo (2,2 g, 34 %), como un sólido de color beige: MS (ES) *m/e* 272,2 (M + H)⁺. El compuesto del epígrafe preparado de este modo contenía aproximadamente 46 % del contaminante diácido resultante del material diéster de partida: MS (ES) *m/e* 392,2 (M
30 + H)⁺. La mezcla se usó sin purificación adicional.

Preparación 7

Preparación de 2-(aminometil)-1-metilindol

a) 1-Metilindol-2-carboxamida

 A una solución de ácido 1-metilindol-2-carboxílico (5,0 g, 28,5 mmol) en THF
35 (100 ml) a 0 °C, se añadió N-metilmorfolina (3,5 ml, 31,6 mmol) seguida por cloroformo-

28

miato de isobutilo (4,0 ml, 30,8 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Se formó rápidamente una suspensión espesa. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se añadió NH_4OH concentrado (4,0 ml, 58 mmol) en una porción con agitación vigorosa, y se separó el baño de enfriamiento. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con Na_2CO_3 1,0 N (50 ml), se filtró, se lavó con un pequeño volumen de agua fría, y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (2,46 g, 50 %) como un sólido blanco: TLC sobre gel de sílica (MeOH al 5%/CHCl₃) R_f = 0,50.

b) 2-(Aminometil)-1-metilindol

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 (c), excepto que la 1-metilindol-2-carboxamida (5,0 g, 30 mmol) reemplaza a la N,1-dimetilindol-2-carboxamida, se preparó el compuesto del epígrafe (4,15 g, 86 %) como un aceite que se solidificó en el congelador. MS (ES) *m/e* 161,2 (M + H)⁺.

Preparación 6

Preparación de 5-amino-2-bromo-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

b) Hidrocloruro de ácido 5-amino-2-bromobenzoico

A una solución en agitación de ácido 2-bromo-5-nitrobenzoico (2,5 g, 10 mmol) en AcOH (75 ml) se añadió polvo de cinc (4,6 g, 70 mmol) en porciones. La reacción fue exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se filtró a través de una almohadilla de celite® y la almohadilla filtrante se lavó con un pequeño volumen de AcOH. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se disolvió en HCl 1,0 N (20 ml). La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró con Et_2O y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,67 g, 27 %) como un sólido de color blanco sucio: MS (ES) *m/e* 216,2 (M + H)⁺.

b) 5-Amino-2-bromo-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3 (b), excepto que el hidrocloruro de ácido 5-amino-2-bromobenzoico (0,67 g, 2,7 mmol) reemplaza al ácido 2-bromobenzoico, se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,62 g, 63 %) como un sólido blanco después de cromatografía rápida sobre gel de sílica (EtOAc 70-80 %/hexano: MS (ES) *m/e* 372,0 (M + H)⁺.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para preparar los compuestos biológicamente activos de esta invención a partir de compuestos intermedios como los descritos en las preparaciones anteriores.

Ejemplo 1

Preparación de 2-[2-(4-metoxifenil)etil-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)carboxamida

7A

a) 2-[2-(4-Metoxifenil)etil]-N-metil-N-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]nicotinamida

A una solución de ácido 2-[2-(4-metoxifenil)etil]nicotínico (0,81 g, 3,16 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)indol (0,50 g, 2,87 mmol), HOBt·H₂O (0,43 g, 3,16 mmol), y diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,16 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente, se
5 añadió EDC (0,60 g, 3,16 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche, después se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Por secado (Na₂SO₄), concentración, y cromatografía rápida sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/CHCl₃) se obtuvo el compuesto del epígrafe (1,07 g, 90 %) como un aceite amarillo viscoso: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (m, 1H), 7,22-7,61 (m, 8H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,1
10 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 414 (M+H)⁺. Análisis: Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₂: C, 75,52; H, 6,58; N, 10,16. Encontrado: C, 75,84; H, 6,68; N, 9,76.

Ejemplo 2

Preparación de N-metil-N-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]-2-fenilbenzamida

15 a) N-Metil-N-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]-2-fenilbenzamida

A una solución de ácido 2-bifenilcarboxílico (0,22 g, 1,14 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)indol (0,20 g, 1,15 mmol) y HOBt·H₂O (0,15 g, 1,11 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió EDC (0,22 g, 1,14 mmol). La reacción se agitó
20 durante toda la noche y después se concentró en vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5 % y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Por cromatografía rápida sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) seguida por TLC preparativa (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,10 g, 25 %) como un sólido de color amarillo claro: la ¹H
25 NMR (360 MHz, CDCl₃) indicó una mezcla de los rotámeros de la amida de aproximadamente 5:1; para el rotámero mayor: δ 7,03-7,58 (m, 13H), 6,19 (s, 1H), 4,50-5,00 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); para el rotámero menor: δ 7,03-7,58 (m, 13H), 6,14 (s, 1H), 4,50-5,00 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 358 (M+H)⁺. Análisis: Calculado para C₂₄H₂₃N₂O·0,88H₂O: C, 78,15; H, 6,45; N, 7,59. Encontrado: C, 77,96; H, 6,29; N, 7,36.

30

Ejemplo 3

Preparación de N-metil-N-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]-2-(piridin-4-il)benzamida

a) N-Metil-N-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]-2-(piridin-4-il)benzamida

Una solución de 2-bromo-N-metil-N-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)metil]benzamida (0,30 g, 0,84 mmol), ácido piridin-4-borónico (0,20 g, 1,63 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0,025 mmol), y Ca₂CO₃ (1,10 g, 3,38 mmol) en DME:H₂O, 10:1
35

7

(25 ml) se desgasificó y después se calentó en atmósfera de N₂ durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró en vacío, y el residuo se recogió en una solución de NaOH al 10 %. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Por cromatografía rápida sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) seguida por TLC preparativa (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) se obtuvo el compuesto del epígrafe (98 mg, 33 %) como un sólido blanco: la ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) indicó una mezcla de los rotámeros de la amida de aproximadamente 5:1; para el rotámero mayor: δ 8,50-8,65 (m, 2H), 7,00-7,60 (m, 10H), 6,27 (s, 1H), 4,50-5,00 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); para el rotámero menor: δ 8,65-8,75 (m, 2H), 7,00-7,60 (m, 10H), 6,12 (s, 1H), 4,50-5,00 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,86 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 356 (M+H)⁺. Análisis: Calculado para C₂₃H₂₁N₃O_{0,10}H₂O: C, 77,33; H, 5,98; N, 11,76. Encontrado: C, 77,07; H, 5,98; N, 11,56.

Ejemplo 4

Preparación de N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-(piridin-3-il)benzamida

15 a) N-Metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-(piridin-3-il)benzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 (a), excepto que el ácido piridin-3-borónico (173 mg, 1,41 mmol) reemplaza al ácido piridin-4-borónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe (56 mg, 22 %) como una espuma de color amarillo claro después de cromatografía rápida sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) seguida por TLC preparativa (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂): la ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) indicó una mezcla de los rotámeros de la amida de aproximadamente 5:1; para el rotámero mayor: δ 8,68 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,31-7,57 (m, 4H), 7,04-7,31 (m, 4H), 6,23 (s, 1H), 4,60-4,85 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); para el rotámero menor: δ 8,74 (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,31-7,57 (m, 5H), 7,04-7,31 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 4,30-4,45 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); MS (ES) *m/e* 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

Preparación de N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-(tiofen-3-il)benzamida

30 a) N-Metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-(tiofen-3-il)benzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 (a), excepto que el ácido tiofen-3-borónico (179 mg, 1,40 mmol) reemplaza al ácido piridin-4-borónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe (100 mg, 40 %) después de cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexano): la ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) indicó una mezcla de los rotámeros de la amida de aproximadamente 4:1; para el rotámero mayor: δ 7,00-7,56 (m, 11H), 6,28 (s, 1H), 4,95-5,15 (m, 1H), 4,48-4,68 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H);

27

para el rotámetro menor: δ 7,00-7,56 (m, 11H), 6,15 (s, 1H), 4,38 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 15, 5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,84 (s, 3H); MS (ES) m/z 361 (M+H)⁺. Análisis: Calculado para C₂₂H₂₀N₂OS.0,10H₂O: C, 72,84; H, 5,62; N, 7,73. Encontrado: C, 72, 70; H, 5,58; N, 7,46.

5

Ejemplo 6

Preparación de N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-Il)metil]-2-(furan-3-Il)benzamida

a) N-Metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-Il)metil]-2-(furan-3-Il)benzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 (a), excepto que el ácido furan-3-borónico (156 mg, 1,39 mmol) reemplaza al ácido piridin-4-borónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe (100 mg, 41 %) después de TLC preparativa (EtOAc al 20 %/hexano) seguida por cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexano): la ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) indicó una mezcla de los rotámetros de la amida de aproximadamente 3,5:1; para el rotámetro mayor: δ 7,61-7,65 (m, 1H), 7,03-7,58 (m, 9H), 6,55-6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,07-5,27 (m, 1H), 4,58-4,68 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); para el rotámetro menor: δ 7,68-7,71 (m, 1H), 7,03-7,58 (m, 9H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,42 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,84 (s, 3H); MS (ES) m/z 345 (M+H)⁺. Análisis: Calculado para C₂₂H₂₀N₂O₂.0,10H₂O: C, 76,32; H, 5,88; N, 8,09. Encontrado: C, 76,11; H, 5,94; N, 7,79.

20

Ejemplo 7

Preparación de N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-Il)metil]-2-fenoxibenzamida

a) N-Metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-Il)metil]-2-fenoxibenzamida

A una solución de ácido 2-fenoxibenzóico (214,2 mg, 1,0 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)indol (209,1 mg, 1,2 mmol), HOBT.H₂O (162,2 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió EDC (230 mg, 1,2 mmol). Después de 16,5 horas, se concentró la reacción, y el residuo se concentró de nuevo en xileno/CHCl₃ para separar la DMF residual. Por cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 40 %/hexano) se obtuvo el compuesto del epígrafe (393,5 mg, cuantitativo) como un aceite muy viscoso, casi incoloro: la ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) indicó una mezcla de los rotámetros de la amida de aproximadamente 5:1; para el rotámetro mayor: δ 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98-7,50 (m, 9H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,40-5,40 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,84 (s, 3H); para el rotámetro menor: δ 6,80-7,50 (m, 13H), 6,47 (s, 1H), 4,40-5,40 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,98 (s, 3H); MS (ES) m/z 371 (M+H)⁺.

25

30

23

Ejemplo 8

Preparación de N,2-dimetil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzamida

a) N,2-Dimetil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzamida

A una solución de ácido orto-toluico (0,15 g, 1,10 mmol), 1-metil-2-(metilamino-
 5 metil)indol (0,20 g, 1,15 mmol) y HOBT.H₂O (0,15 g, 1,11 mmol) en DMF a temperatura
 ambiente, se añadió EDC (0,22 g, 1,15 mmol). La reacción se agitó durante toda la no-
 che y después se concentró en vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ al 5 % y se ex-
 trajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se seca-
 ron sobre MgSO₄. Por cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexano)
 10 se obtuvo una goma incolora, que se trituró con Et₂O para dar el compuesto del epí-
 grafe (0,12 g, 37 %) como un sólido blanco: la ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) indicó una
 mezcla de los rotámeros de la amida de aproximadamente 5:1; para el rotámero ma-
 yor: δ 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65-7,40 (m, 7H), 6,52 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,85 (s,
 3H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); para el rotámero menor: δ 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H),
 15 7,05-7,40 (m, 7H), 6,44 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H);
 MS (ES) m/e 293 (M+H)⁺. Análisis: Calculado para C₁₈H₂₀N₂O.0,35H₂O: C, 76,40; H,
 6,69; N, 9,38. Encontrado: C, 76,10; H, 6,83; N, 9,33.

Ejemplo 9

Preparación de 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzami-

20 da

a) 2-[3-(Acetilamino)fenil]-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 (a), excepto que el ácido 3-
 (acetilamino)fenilborónico (250 mg, 1,40 mmol) reemplaza al ácido piridin-4-borónico,
 se obtuvo el compuesto del epígrafe (190 mg, 66 %) después de cromatografía rápida
 25 sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂): la ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) indicó una
 mezcla de los rotámeros de la amida de aproximadamente 4:1; para el rotámero ma-
 yor: δ 7,00-7,80 (m, 12H), 6,20 (s, 1H), 4,65-4,90 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,52 (s, 3H),
 2,04 (s, 3H); para el rotámero menor: δ 7,00-7,80 (m, 12H), 6,12 (s, 1H), 4,40 (d, J =
 15 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (ES)
 30 m/e 412 (M+H)⁺. Análisis: Calculado para C₂₈H₂₈N₂O₂.0,20H₂O: C 74,87; H, 6,42; N,
 9,77. Encontrado: C, 74,65; H, 6,36; N, 9,50.

Ejemplo 10

Preparación de N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-fenoxinicotinamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7, excepto que el ácido 2-fenoxi-
 35 nicotínico (215,2 mg, 1,0 mmol) reemplaza al ácido 2-fenoxibenzóico, se preparó el

3

compuesto del epígrafe (311,3 mg, 84 %) como un polvo blanco: la ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) indicó una mezcla de los rotámeros de la amida de aproximadamente 5:1; para el rotámero mayor: δ 8,19 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00-7,45 (m, 9 H), 6,54 (s, 1H), 4,50-5,60 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,88 (s, 3H); MS (ES) m/e 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 11

Preparación de N-metil-N-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)-2-fenilbenzamida

Una solución de ácido 2-bifenilcarboxílico (198 mg, 1 mmol), 1-metil-3-(metilaminometil)-1H-indazol (210 mg, 1,2 mmol), EDC (230 mg, 1,2 mmol), $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (162 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílica (EtOAc al 45 %/hexano). El compuesto del epígrafe (221 mg, 62 %) se obtuvo como un sólido blanco: MS (ES) m/e 356 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 12

Preparación de N-metil-N-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)-2-fenoxibenzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, excepto que el ácido 2-fenoxibenzoico (214 mg, 1mmol) reemplaza al ácido 2-bifenilcarboxílico, se preparó el compuesto del epígrafe como un sólido pegajoso: MS (ES) m/e 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 13

Preparación de 2-metoxi-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3 (a), excepto que el cloruro de 2-metoxibenzolilo (0,25 g, 1,44 mmol) reemplaza al cloruro de 2-bromobenzolilo, se preparó el compuesto del epígrafe (0,17 g, 39 %) como un sólido blanco: MS (ES) m/e 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 14

Preparación de 2,4-dihidroxi-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido 2,4-dihidroxibenzoico (0,18 g, 1,15 mmol) reemplaza al ácido 2-bifenilcarboxílico, se preparó el compuesto del epígrafe (0,074 g, 21 %) como un sólido blanco: MS (ES) m/e 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 15

Preparación de 2-dimetilamino-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido 2-dimetilaminobenzoico (0,2 g, 1,15 mmol) reemplaza al ácido 2-bifenilcarboxílico, se preparó

34

el compuesto del epígrafe (0,10 g, 28 %) como un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

Preparación de N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-(piperidin-1-il)benzamida

- 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el ácido 2-piperidinobenzoico (0,23 g, 1,15 mmol) reemplaza al ácido 2-bifenilcarboxílico, se preparó el compuesto del epígrafe (0,10 g, 24 %) como un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

- 10 Preparación de N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1 (a), excepto que el cloruro de 2-(trifluorometil)benzilo (0,24 g, 1,15 mmol) reemplaza al cloruro de 2-bromobenzoilo, se preparó el compuesto del epígrafe (0,10 g, 26 %) como un sólido blanco: MS (ES) *m/e* 347 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 18

Preparación de 4-amino-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-fenoxibenzamida

- Al hidrocioruro de ácido 4-amino-2-fenoxibenzolco (1,0 g, 3,4 mmol) en DMF:CH₂Cl₂ 1:1 (75 ml) se añadieron 1-metil-2-(metilaminometil)indol (0,61 g, 3,5 mmol), HOBT.H₂O (0,47 g, 3,5 mmol), Et₃N (1,0 ml, 7,1 mmol) y después EDC (0,67 g, 3,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró en vacío. El residuo se recogió en EtOAc (200 ml) y la solución se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. Por cromatografía rápida sobre gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl₃ seguida por nueva cromatografía usando EtOAc al 70 %/hexano) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,62 g, 42 %) como un sólido blanco:
- 20
- 25 MS (ES) *m/e* 386,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

Preparación de 2-[3-(acetilamino)fenoxi]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

- De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18, excepto que el ácido 2-(3-acetamidofenoxi)benzoico (1,0 g, mezcla cruda) reemplaza al hidrocioruro de ácido 4-amino-2-fenoxibenzolco, se preparó el compuesto del epígrafe (0,36 g) como un sólido blanco sucio: MS (ES) *m/e* 426,2 (M+H)⁺. Se aisló también el producto bis-acoplado (0,62 g) procedente del contaminante diácido de partida: MS (ES) *m/e* 703,32 (M+H)⁺.
- 30

Ejemplo 20

- 35 Preparación de 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)benzamida

6
m

a) 2-Bromo-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3 (b), excepto que el 2-(aminometil)-1-metilindol (1,0 g, 6,2 mmol) reemplaza al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se obtuvo el compuesto del epígrafe (1,10 g, 64 %): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H) 7,65 (d J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H); MS (ES) m/e 343,0 (M+H)⁺.

b) 2-[3-(Acetilamino)fenil]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, excepto que la 2-bromo-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida (1 g, 2,9 mmol) reemplaza a la 2-bromo-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe (1,12 g, 100 %) después de cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc 70-90 %/hexano): MS (ES) m/e 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

15 Preparación de 2-[3-(acetilamino)fenil]-5-amino-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)benzamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, excepto que la 5-amino-2-bromo-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida (0,62 g, 1,7 mmol) reemplaza a la 2-bromo-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,47 g, 66 %) después de cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc): MS (ES) m/e 427,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

Composición en unidad de dosis parenteral

Una preparación que contiene 20 mg del compuesto del Ejemplo 1 como un polvo seco estéril se prepara como sigue: 20 mg del compuesto se disuelven en 15 ml de agua destilada. La solución se filtra en condiciones estériles a una ampolla multidosis de 25 ml y se liofiliza. Se reconstituye el polvo por adición de 20 ml de dextrosa al 5 % en agua (D5W) para inyección intravenosa o intramuscular. La dosificación se determina entonces por el volumen de inyección. Se puede hacer una dilución subsiguiente por adición de un volumen medido de esta unidad de dosis a otro volumen de D5W para inyección, o se puede añadir una dosis medida a otro dispositivo para dispensar el fármaco, como un frasco o bolsa para infusión por vía IV u otro sistema de infusión-inyección.

Ejemplo 23

35 Composición en unidad de dosis oral

36

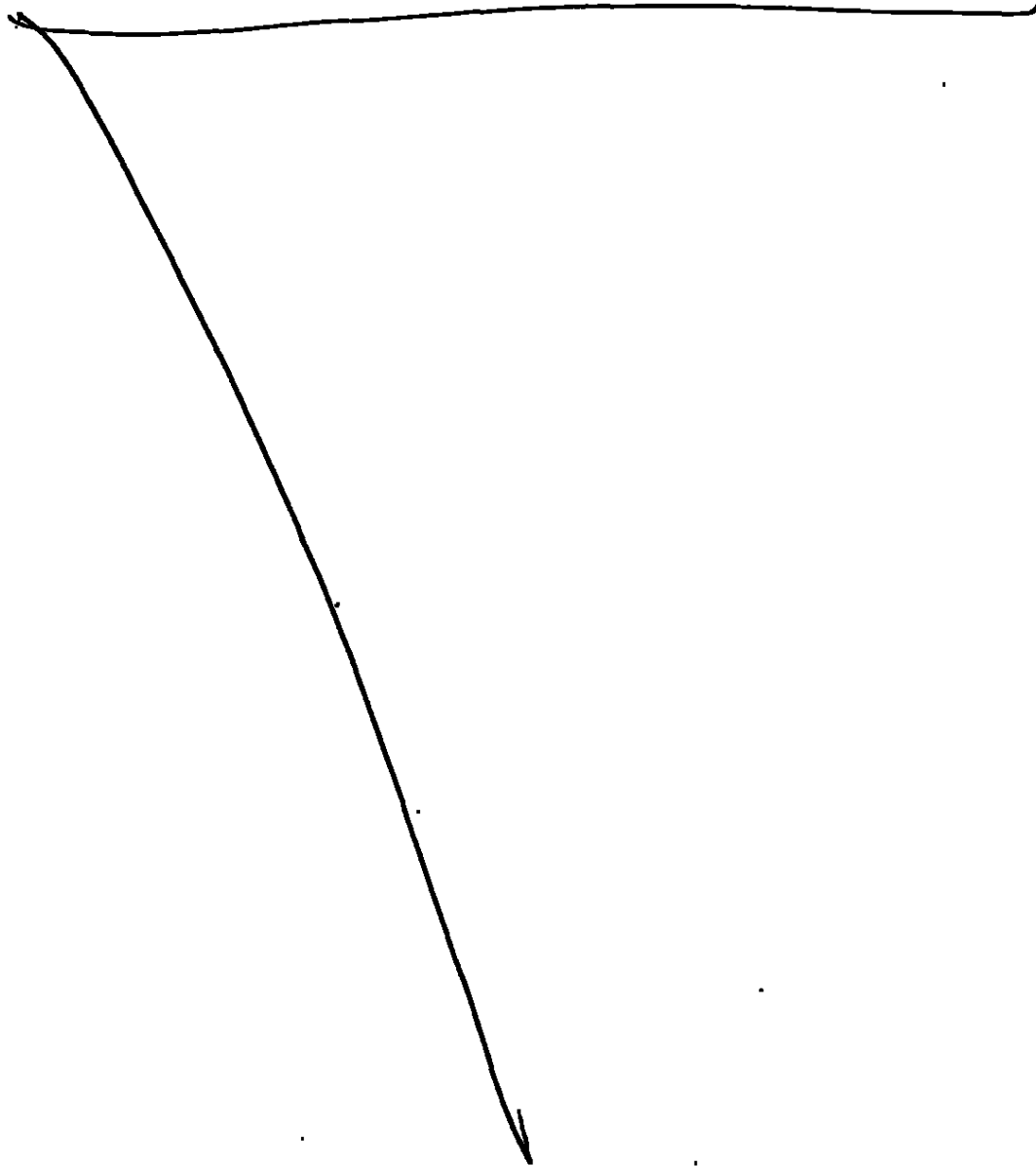
Una cápsula para administración oral se prepara mezclando y moliendo 50 mg del compuesto del Ejemplo 1 con 75 mg de lactosa y 5 mg de estearato de magnesio. El polvo resultante se tamiza y se llena en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 24

5 Composición en unidad de dosis oral

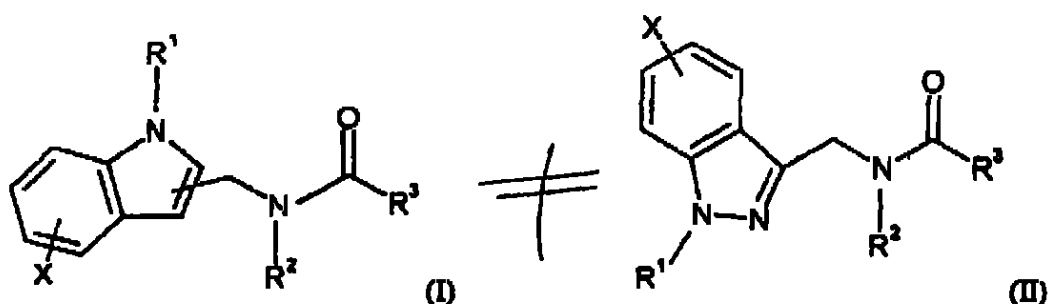
Un comprimido para administración oral se prepara mezclando y granulando 20 mg de sacarosa, 150 mg de sulfato de calcio dihidratado y 50 mg del compuesto del Ejemplo 1 con una solución de gelatina al 10 %. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con 10 mg de almidón, 5 mg de talco y 3 mg de ácido esteárico; y
10 se comprimen en un comprimido.

La descripción anterior detalla por completo la preparación y el uso de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas anteriormente, sino que incluye todas las modificaciones a las mismas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Las diferentes referencias a revistas, patentes y otras publicaciones que se citan aquí comprenden la situación actual de la técnica y se incorporan aquí como referencia en su totalidad.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (II):

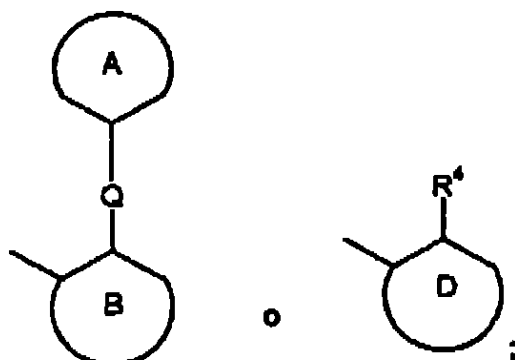


5 donde:

R¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R² es alquilo C₁₋₄;

R³ es



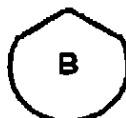
Q es un enlace sencillo, -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, o -CH₂CH₂-;

10

R⁴ es alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, CF₃ o piperidinilo;



es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R⁵;



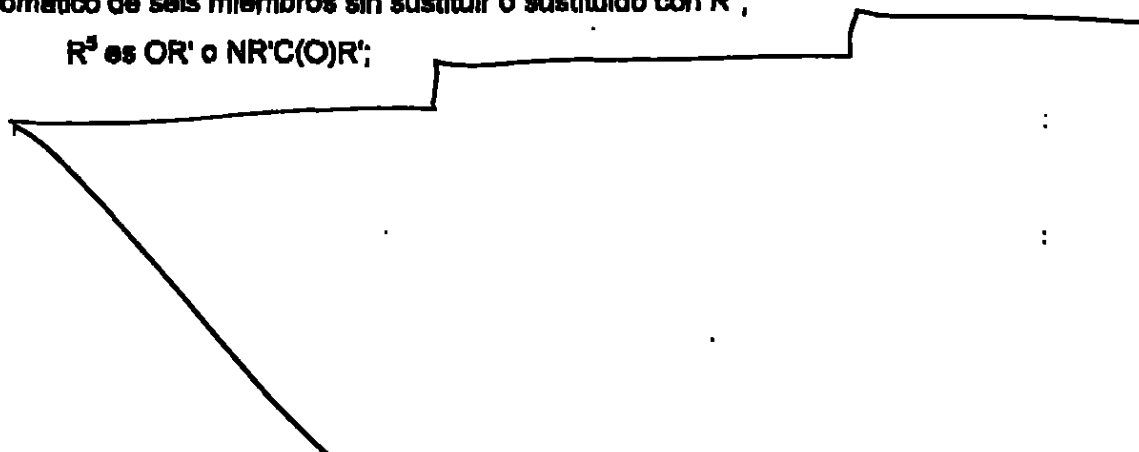
es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R⁵;



15

es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R⁵;

R⁵ es OR' o NR'C(O)R';



7/10

R^6 es OR' o $N(R')_2$;

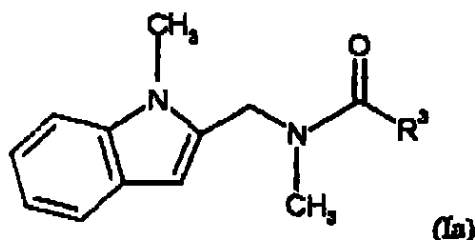
X es H, alquilo C_{1-4} , OR' , SR' , CN, $N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, NO_2 , CF_3 , CO_2R' , $CON(R')_2$, COR' , $NR'C(O)R'$, F, Cl, Br, I, o $-S(O)_2CF_3$;

R' es H, alquilo C_{1-6} , -alquil $C_{6-8}Ar$, y

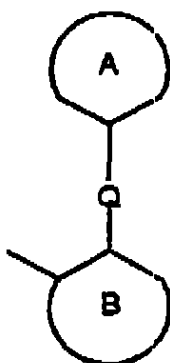
5 r es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia):



3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es:



10

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que es 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, 2- o 3-tiofenilo, tiazolilo, fenilo o fenilo sustituido con O-alquilo C_{1-4} o $NHC(O)$ -alquilo C_{1-4} .

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que es 3- o 4-piridilo, 3-furanilo, 3-tiofenilo, fenilo o fenilo sustituido con OCH_3 o $NHC(O)CH_3$.

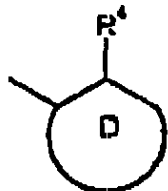
6. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que es 2-, 3- o 4-piridilo, fenilo o fenilo sustituido con OH o NH_2 .

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que es fenilo o 2-

A7

piridilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que Q es un enlace sencillo.
9. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que Q es -O- o -CH₂CH₂-.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es:

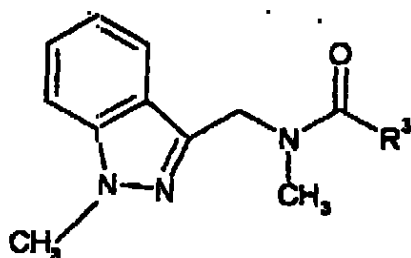


5



11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que  es fenilo sin sustituir o sustituido con OH, NH₂ o N(CH₃)₂ y R⁴ es alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, CF₃ o piperidinilo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula (IIa):



(IIa).

10

13. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

2-[2-(4-metoxifenil)etil]-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]nicotinamida;
 N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-fenilbenzamida;
 N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-(piridin-4-il)benzamida;
 N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-(piridin-3-il)benzamida;
 N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-(tiofen-3-il)benzamida;
 N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-(furan-3-il)benzamida;
 N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-fenoxibenzamida;
 N,2-dimetil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-metil-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]benzamida;
 2-metoxi-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida;
 2,4-dihidroxi-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida;
 2-dimetilamino-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida;
 N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-(piperidin-1-il)benzamida;
 N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)benzamida;

15

20

25

20

4-amino-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-fenoxibenzamida;
 N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-2-fenoxinicotinamida;
 N-metil-N-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)-2-fenilbenzamida;
 N-metil-N-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)-2-fenoxibenzamida;
 2-[3-(acetilamino)fenoxi]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)benzamida;
 2-[3-(acetilamino)fenil]-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)benzamida; o
 2-[3-(acetilamino)fenil]-5-amino-N-metil-N-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)benzamida;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

15. Un método para inhibir la enzima Fab I que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto según la reivindicación 1.

16. Un método para tratar las infecciones bacterianas que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto según la reivindicación 1.

15

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso como un medicamento.

18. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) como se definen en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones bacterianas.

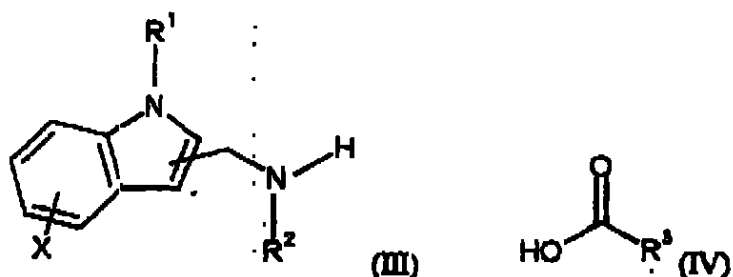
20

19. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) como se definen en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que está indicada la inhibición de Fab I.

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) como se definen en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

25

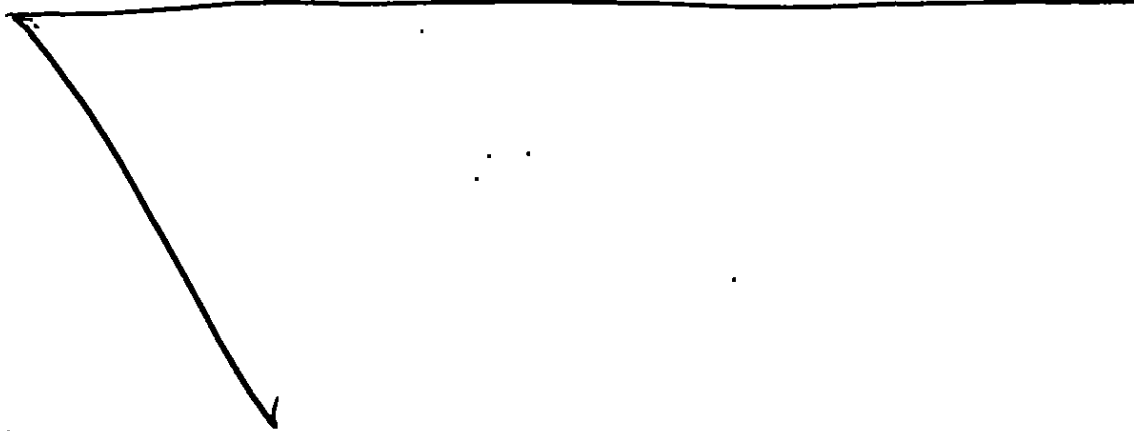
(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV):



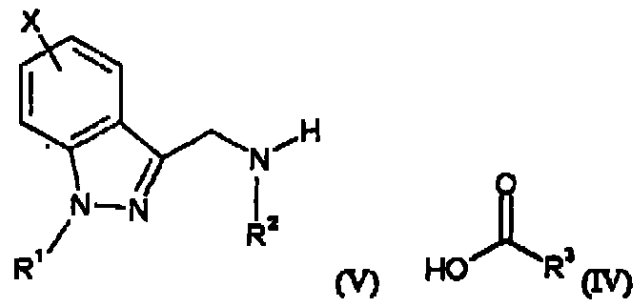
donde R¹, R², R³ y X son como se han definido en la fórmula (I), con todos los grupos funcionales reactivos protegidos, en presencia de EDC y HOBt; o

30

(ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la



fórmula (IV):



donde R¹, R², R³ y X son como se han definido en la fórmula (I), con todos los grupos funcionales reactivos protegidos, en presencia de EDC y HOBT;

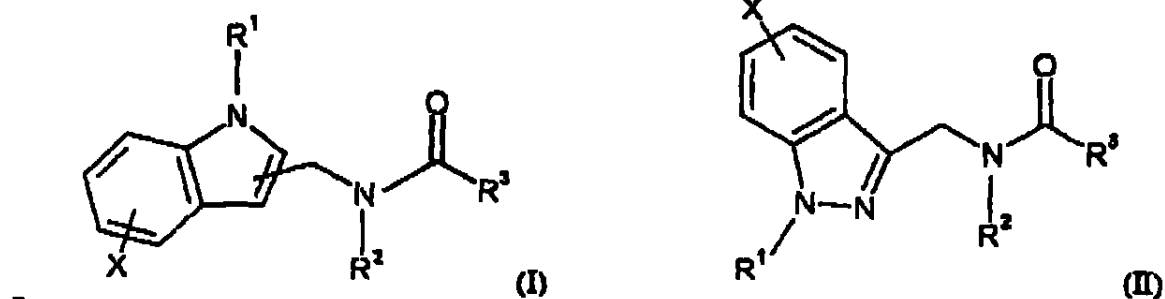
- 5 y separar después todos los grupos protectores, y opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

22

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Fab I

Se describen compuestos de las fórmulas (I) y (II) que son inhibidores de Fab I y son útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas:

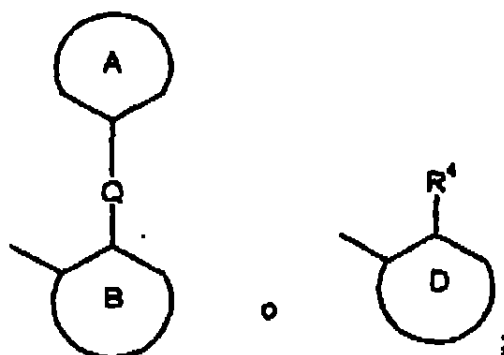


donde:

R¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R² es alquilo C₁₋₄;

R³ es



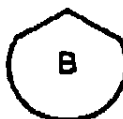
10

Q es un enlace sencillo, -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, o -CH₂CH₂-;

R⁴ es alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₆, OH, CF₃ o piperidinilo;



es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R⁴;



es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R⁴;

15



es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros o un anillo

43

aromático de seis miembros sin sustituir o sustituido con R^6 ;

R^5 es OR' o $NR'C(O)R'$;

R^6 es OR' o $N(R')_2$;

X es H, alquilo C_{1-4} , OR' , SR' , CN, $N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, NO_2 , CF_3 , CO_2R' ,

5 $CON(R')_2$, COR' , $NR'C(O)R'$, F, Cl, Br, I, o $-S(O)_rCF_3$;

R' es H, alquilo C_{1-6} , -alquil $C_{6-8}-Ar$, y

r es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

⊕ Los folios 44 y 45 son folios * 2020/26.

* Se sacan folios 46 y 47 correspondientes al extracto de publicación

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-23-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@aic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-76099.

Fecha: 9 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.



46

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00076099
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0242
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

* Debido a que la copia de la descripción no es completamente legible, deben presentarse nuevamente las páginas 6, 13, 18 y 24, las cuales reposan a folios 10, 17, 22 y 24 del expediente de la referencia.

* Adicionalmente, debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante. (Art.26-k).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 06 FEB. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación de esa solicitud expedida por la misma autoridad y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

C.T./C.J: 202012/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia