



REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPER DE IN Y COM



00 76101

DIVISION DE NUEV.

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

Radicación : 00076101 00000003

Fecha (APD): 2000-10-06 14:02:01

Instituto : 032 PATENTES D

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 42

1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

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

San ~~fé~~ de Bogotá

Teléfono 2857460

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

William H. Miller- Kenneth A Newlander

Mark A. Seefeld

Identificación

Dirección

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

Collegeville, Pennsylvania, E.U.A.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) 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

60/158,529

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

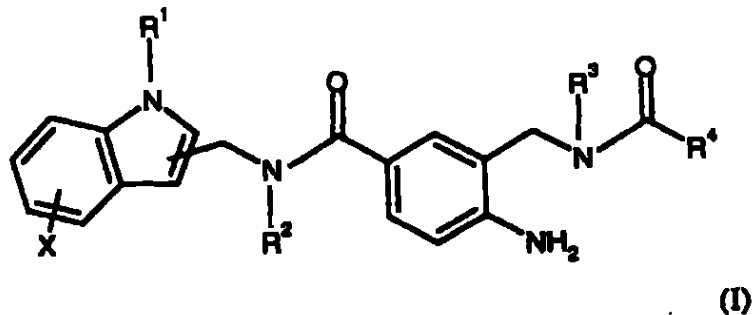
☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/4035⁰⁵

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describen compuestos de la fórmula (I) que son inhibidores de
FAB I y son útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas:



donde :

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

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 propietario 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

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

R^3 es -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{0-4} -Ar, o -alquil C_{0-4} -Het;

R^4 es -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}OH$, -O-alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4})₂, -alquil C_{0-4} -Ar, -alquil C_{0-4} -Het, -alquil C_{0-4} -cicloalquilo C_{3-6} , $-CH(OH)-CH_2-R^*$ o $-(CH_2)_{1-3}SO_2Ar$;

R^* es alquilo C_{1-4} , Ar o Het;

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 $-S(O)_rCF_3$;

R' es H, alquilo C_{1-6} , -alquil C_{0-4} -Ar, y

r es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03076131 03030303

Folios: 42

Fecha (RC): 2000-10-06 14:02:01

Tramite : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 62,963
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	VR. PAGO
CASTILLO GARCIA Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00119-6	2516910	2,432,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REGISTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	509,000.00
	TOTAL :	602,000.00

SOM: SEISCIENTOS CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

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 integral 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 se cataliza por la β -cetoacil-ACP-sintetasa, que condensa la malonil-ACP con acetil-CoA (FabH, sintetasa III). En subsiguientes rondas, la malonil-ACP se condensa con la acil-ACP de cadena creciente (FabB y FabF, sintetatas 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

antibacteriano de estos compuestos es la Fab I. Por ejemplo, el derivado 2b18 desde 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, 5493-5496). 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* (Tumowsky, *et al.*, (1989), *J. Bacteriol.*, 171, 6555-6565). 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, 5493-5496).

Estudios recientes han demostrado que la Fab I es también el objetivo del triclosan, agente bacteriano de amplio espectro (McMurry, *et al.*, (1998) *Nature* 394, 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.

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 mamíferos, particularmente en el hombre.

SUMARIO DE LA INVENCION

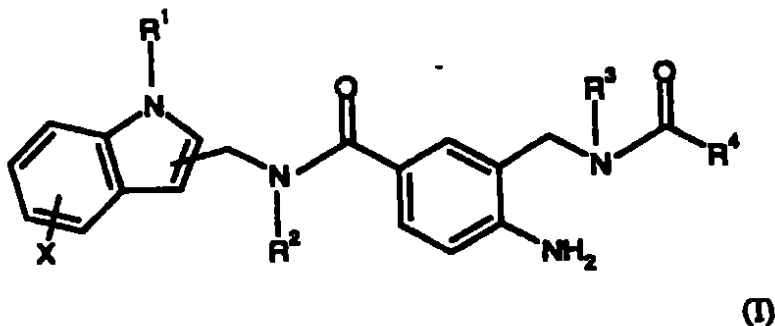
Esta invención comprende compuestos de la fórmula (I), como se describe más adelante, que inhiben la enzima Fab I y son útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas.

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 la fórmula (I):

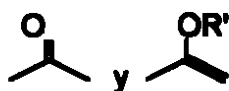


donde:

- 5 R^1 es alquilo C_{1-4} ;
 R^2 es alquilo C_{1-4} ;
 R^3 es -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{0-4} Ar, o -alquil C_{0-4} Het;
 R^4 es -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}OH$, -O-alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4})₂,
 -alquil C_{0-4} Ar, -alquil C_{0-4} Het, -alquil C_{0-4} cicloalquilo C_{3-6} , $-CH(OH)-CH_2R^*$ o $-(CH_2)_1$ -
 10 $_3SO_2Ar$,
 R^* es alquilo C_{1-4} , Ar o Het;
 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 $-S(O)_rCF_3$;
 R' es H, alquilo C_{1-6} , -alquil C_{0-4} Ar, y
 15 r es 0, 1 ó 2;
 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
 20 que se especifique, esta invención incluye cada compuesto único racémico, así como 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
 25



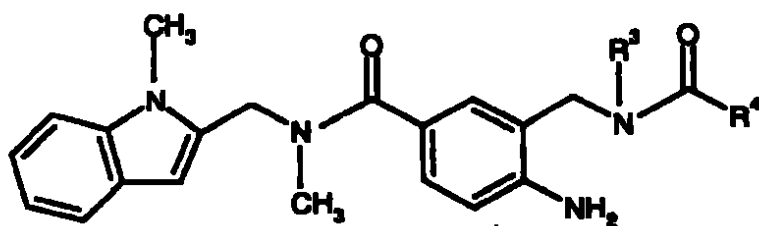
, cada forma tautomérica se contempla como incluida en esta invención, tanto si existe en equilibrio como si está bloqueada en una forma por sustitución apropiada con R' . El significado de cualquier sustituyente en cualquier caso es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro sustituyente en cual-
 30

quier otro caso.

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).

5 Los compuestos de la fórmula (I) inhiben la Fab I. La inhibición de esta enzima 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.

10 Con respecto a la fórmula (I), esta invención incluye preferiblemente compuestos de la fórmula (Ia):



(Ia)

donde R³ y R⁴ son como se han definido para los compuestos de la fórmula (I).

De forma adecuada, con respecto a la fórmula (I), R³ es -alquilo C₁₋₄ o -alquil C₆₋₂-Ph y R⁴ es -alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -O-alquilo C₁₋₄, -alquil C₆₋₂-Ph, -alquil C₆₋₂-cicloalquilo C₂₋₆, -CH(OH)-CH₂-R* o -(CH₂)₂SO₂Ph, donde R* es como se ha definido para los compuestos de la fórmula (I).

Ejemplos representativos de los nuevos compuestos de esta invención son los siguientes:

20 N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-metilacetamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-(2-feniletil)acetamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-2-hidroxi-4-metil-N-metilpentanamida;

25 {4-amino-3-[(etoxi-N-metilcarbonilamino)metil]fenil}-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-2-hidroxi-N-metilacetamida;

30 N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-3-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-metilacetamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-fenil-

acetamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-2-hidroxi-3-indol-3-il-N-metilpropanamida;

(4-amino-3-[(4-hidroxifenil)-N-metilcarbonylamino]metil)fenil)-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-metil-3-(fenilsulfonil)propanamida; y

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-2-ciclopentil-N-metilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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).

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).

Cualquier alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆, puede estar opcionalmente sustituido con el grupo R^x, que pueda 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, -CO₂R', -CON(R')₂, -COR', -NR'C(O)R', F, Cl, Br, I, o -S(O)_rCF₃, donde R y r son como se han definido para los compuestos de la fórmula (I).

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

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.

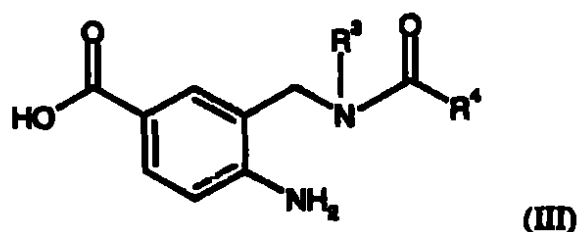
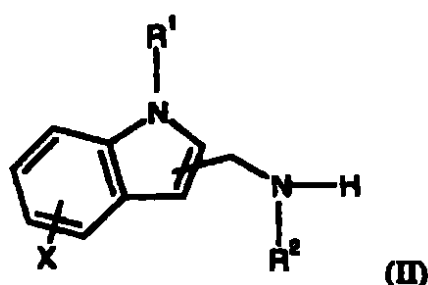
Het, o heterociclo, indica un anillo monocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido, o un anillo bicíclico de nueve o diez miembros que contiene uno a tres heteroátomos elegidos del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que son estables y se obtienen por síntesis química convencional. Heterociclos ilustrativos son benzofurilo, bencimidazolilo, benzopiraniilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolnilo, morfolin-

lo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y tetra- y perhidro-quinolinilo e isoquinolinilo. Cualquier 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*-butiloxicarbonilo, Fmoc indica el radical fluorenilmetoxicarbonilo, 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-tetrazolilo.

Ciertos reactivos están abreviados aquí. DCC indica diciclohexilcarbodiimida, DMAP indica dimetilaminopiridina, EDC indica hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. HOBT indica 1-hidroxibenzotriazol, THF indica tetrahidrofurano, DIEA indica diisopropiletilamina, DEAD indica azodicarboxilato de dietilo, PPh₃ indica trietilfosfina, 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-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, HF indica ácido fluorhídrico, TEA indica trietilamina, TFA indica ácido trifluoroacético, PCC indica clorocromato de piridinio.

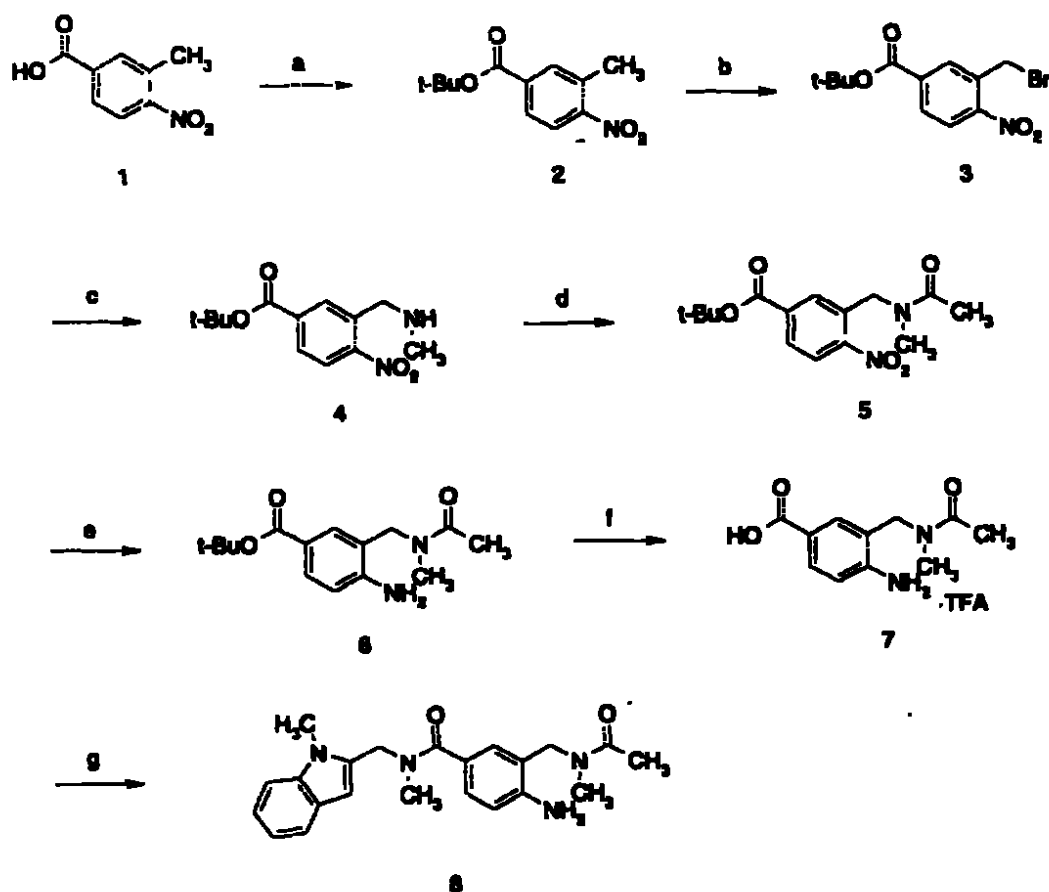
Generalmente, los compuestos de la fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III):



donde R¹, R², R³, R⁴ 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 separando después todos los grupos protectores, y opcionalmente formando una sal farmacéuticamente aceptable.

En particular, los compuestos de la fórmula (I) se preparan por los métodos generales descritos en el Esquema I.

Esquema I



Reactivos y condiciones: (a) PhSO_2Cl , piridina, $t\text{-BuOH}$; (b) N-bromosuccinimida, peróxido de benzilo, CH_2Cl_2 ; (c) CH_3NH_2 al 40 % en H_2O ; (d) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; (e) H_2 , Pd al 10%/C, MeOH; (f) TFA, CH_2Cl_2 ; (g) 1-metil-2-(metilaminometil)indol, EDC, $\text{HOBT}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, DMF.

El ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (I-1) disponible comercialmente, se protege en la función del ácido carboxílico con un adecuado grupo protector, por ejemplo un grupo butilo terciario ($t\text{-Bu}$), para dar el compuesto I-2. El uso de grupos protectores para enmascarar el grupo funcional reactivo es bien conocido por los expertos en la técnica, y otros grupos protectores están listados en los volúmenes estándar de referencia, tales como Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (publicado por Wiley-Interscience). La posición del benílico se somete a bromación en condiciones radicales usando N-bromosuccinimida (NBS) y el radical iniciador peróxido de benzilo dando el compuesto I-3. La halogenación de las posiciones reactivas, tales como la posición del benílico del compuesto I-2 es bien conocida. La sustitución nucleófila del bromuro se consigue con un exceso de metilamina acuosa, por ejemplo metilamina al 40 % en agua, dando la benzilamina I-4. La acilación del nitrógeno que pende se consigue con un adecuado reactivo acilante tal como un haluro de acilo, o un anhídrido de

ácido para obtener derivados sustituidos con N-acilo. Por ejemplo, el nitrógeno del bencilo se puede acilar con anhídrido acético, para dar el derivado de amida I-5. El compuesto I-5 con nitró en anillo, se convierte en condiciones de hidrogenación, en presencia de una cantidad catalítica de metal paladio sobre carbón activado (Pd/C), en la amina I-6. Los grupos nitró aromáticos se pueden reducir por una serie de métodos que incluyen el uso de metales y se pueden encontrar ejemplos de los procedimientos en los textos estándar de química tales como "Reductions in Organic Chemistry" publicado por la American Chemical Society. El éster *t*-butílico se separa para revelar el grupo funcional de ácido carboxílico con un reactivo ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético (TFA) para dar el compuesto I-7. Otros métodos estándar para la separación de un grupo protector de *t*-butilo están descritos por Greene (véase antes). El derivado de ácido carboxílico se convierte entonces en la amida I-8 por reacción con un agente activante y un tipo adecuado de amina. Por ejemplo, el ácido I-7 se convierte en una forma activada por reacción con EDC y HOBT, y subsiguientemente se hace reaccionar la forma activada con la amina [1-metil-2-(metilaminometil)indol] en un disolvente adecuado tal como DMF, CH₂Cl₂, o CH₃CN. Dependiendo de si se requiere o no la neutralización del ácido, se puede usar una base añadida, tal como trietilamina (Et₃N), diisopropiletilamina ((*i*-Pr)₂NEt), o piridina.

Se conocen otros muchos métodos para convertir 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) que se incorporan aquí como referencia.

Los reactivos de acoplamiento de amida como se usan aquí, indican reactivos que se pueden usar para formar enlaces peptídicos. Los métodos típicos de acoplamiento emplean carbodilimidias, 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.

Típicamente, la amina se acopla por medio de su grupo amino libre a un apropiado sustrato de ácido carboxílico usando un adecuado agente de acoplamiento de carbodilimida, tal como N,N'-diciclohexil-carbodilimida (DCC), opcionalmente en presencia de catalizadores tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y dimetilaminopiridina (DMAP). Otros métodos, tales como la formación de ésteres, anhídridos o haluros de ácido activados, del carboxilo libre de un sustrato ácido adecuadamente protegido, y la subsiguiente reacción con la amina libre, opcionalmente en presencia de una base, son también adecuados. Por ejemplo, un ácido benzoico se trata en un di-

solvente anhidro, tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano (THF), en presencia de una base, tal como N-metilmorfolina, DMAP o una trialkilamina, con cloroformiato de isobutilo para formar el "anhídrido activado", que subsiguientemente se hace reaccionar con la amina libre.

- 5 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, 10 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 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) y un vehículo farmacéuticamente 15 aceptable. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar en la fabricación de un medicamento. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) preparados como se ha descrito antes, se pueden formular como soluciones o polvos liofilizados para administración parenteral. Los polvos se pueden 20 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, 25 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, hidroxcelulosa, goma arábiga, polietilenglicol, manitol, cloruro de sodio o citrato de sodio.

- Alternativamente, estos compuestos pueden ser encapsulados, comprimidos o 30 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. Excipientes sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, *terra alba*, estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, pectina, goma arábiga, agar o gelatina. Excipientes líquidos incluyen 35 jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. Los excipientes pueden incluir también un material de liberación sostenida tal como monoestearato

de glicerilo o diesteurato 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 o 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, traqueitis bacteriana, epiglottitis aguda, tiroiditis), del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, empiema, 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 intrarrenales 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 ejem-

plo, 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 puede variar dependiendo de la edad, peso corporal y síntomas del paciente. Para terapia aguda, se prefiere la administración parenteral. Una infusión intravenosa del compuesto de la fórmula (I) 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.

20 Clonación de Fab I de *S. aureus*:

El gen *fabI* se clonó a partir del DNA cromosómico de *S. aureus* cepa WCUH29 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
25 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
30 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
35 hizo por hibridación de los dos oligonucleótidos siguientes:

5'-CATGGGCTTAAATCTTGAAAACAAAACA-3' y

5'-TATGTI~ITG1'ITTCAAGATTTAAGCC-3'. La secuencia del conector en pET-*fabI* se confirmó por el método del didesoxinucleótido. Para evaluación del compuesto se usó solamente *FabI* nativo. Para la superproducción de *FabI* nativo, se transformó el plásmido pET-*fabI* en células BL21 (DE3) (Novagen), para formar la cepa 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 centrifugó la muestra. El sobrenadante resultante se filtró y se purificó usando tres columnas 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 pBluePet. El clon *FabI* se transformó en la cepa BL21 (DE3) de *E. coli*. Los estudios de expresión a pequeña escala mostraron una banda proteínica sobreexpresada 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 por expresión de *FabI* de *E. coli* ilustró que no hubo errores aparentes. La secuenciación de aminoácidos con N' terminal ha confirmado que la banda proteínica sobreexpresada 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 en frascos de fermentación de 3 litros con 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: columnas de cromatografía de cambio iónico (*Source 15Q*), de afinidad de color (*Blue sepharose*), y de exclu-

sión 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 de la enzima FabI de *S. aureus* (NADH):

5 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 μ l 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
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 progreso 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
15 la media $\pm$ S.D. de determinaciones duplicadas. Actualmente se incluye en todos los ensayos, triclosan, un agente comercial antibacteriano e inhibidor de FabI, como testigo positivo. Los compuestos de esta invención tienen IC_{50} desde aproximadamente 2,0 micromolar hasta aproximadamente 0,15 micromolar.

Ensayo de inhibición de la enzima FabI de *S. aureus* (NADPH):

20 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 6,5 (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
25 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 progreso 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
30 como la media $\pm$ S.D. de determinaciones duplicadas. Actualmente se incluye en todos los ensayos, triclosan, un agente comercial antibacteriano e inhibidor de FabI, como testigo positivo.

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

35 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 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodi-
acético), glicerol al 4 %, crotonoil-CoA 0,25 mM, NADH 50 μ M, y una dilución apropia-
da 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
5 siguiendo el cambio de la absorbancia a 340 nm. Las velocidades iniciales se estima-
ron por un ajuste exponencial de las curvas de progreso no lineales representadas por
la pendiente de la tangente a $t = 0$ min. Las IC_{50} se estimaron por un ajuste de las velo-
cidades 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
10 los ensayos, triclosan, un agente comercial antibacteriano e inhibidor de FabI, como
testigo positivo. Los compuestos de esta invención tienen IC_{50} desde aproximadamen-
te 4,0 micromolar hasta aproximadamente 0,15 micromolar.

Preparación y purificación de crotonil-ACP:

Las reacciones contenían 5 mg/ml de apo-ACP de *E. coli*, crotonoil-CoA (Fluka)
15 0,8 mM, $MgCl_2$ 10 mM, y ACP-sintetasa de *S. pneumoniae* 30 μ M en NaHEPES 50
mM, pH 7,5. La mezcla se agitó cuidadosamente en un agitador magnético a 23 °C du-
rante 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 colum-
na MonoQ (Pharmacia) equilibrada con Tris-Cl 20 mM, pH 7,5. La columna se lavó con
20 solución tampón hasta que se separó todo el material no adherente (como se observa
por detección en UV) y la crotonil-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 crotonil-ACP:

Los ensayos se llevaron a cabo en la mitad de la superficie de placas de micro-
titulación de 96 pocillos. Los compuestos se evaluaron en mezclas de ensayo de 150
25 μ l conteniendo NaADA 100 mM, pH 6,5 (ADA = ácido N-[2-acetamido]-2-iminodi-
acético), glicerol al 4 %, crotonoil-ACP 25 μ M, NADPH 50 μ M, y una dilución apropiada de
FabI de *S. Aureus* (aproximadamente 20 nM). Los inhibidores fueron variados típicamente
en el intervalo de 0,01-10 μ M. Se hizo seguimiento del consumo de NADPH du-
30 rante 20 minutos a 30 °C siguiendo el cambio de la absorbancia a 340 nm. Las veloci-
dades iniciales se estimaron por un ajuste lineal de las curvas de progreso. Las IC_{50} se
estimaron por un ajuste de las velocidades iniciales a un modelo estándar de 4 pará-
metros (Ecuación 1) y se registraron típicamente como la media $\pm$ S.D. de determina-
ciones duplicadas. La K_i aparente se calcula a partir de la Ecuación 2 asumiendo que
35 la inhibición es competitiva con la crotonoil-ACP.

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

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 influenzae* 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 usó un lector de espejo para ayudar en la determinación del punto final de 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. Mas 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 evidentes para los expertos en la técnica.

EJEMPLOS

Generalidades

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (¹H NMR) se registraron a 300 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 tetradeuterio-

metanol. 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 Hamilton 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

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

a) 1-Metilindol-2-carboxilato de etilo

Se lavó NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 8,0 g, 200,5 mmol) con hexano y después se suspendió en DMF seca (350 ml). Se añadió en porciones indol-2-carboxilato de etilo (25,3 g, 133,7 mmol) sólido durante 5-10 min, dejando que la evolución del gas cese entre adiciones. Cuando la adición fue completa, se agitó la mezcla amarilla durante 15 min, y después se añadió yoduro de metilo (42 ml, 688,3 mmol) de una sola vez. La reacción es 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 (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 (27,1 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 (27,1 g, 133,3 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-

mente el producto empezó a precipitar. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 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 (23,4 g, 93 %) como un sólido débilmente amarillento: MS (ES) *m/e* 189 (M + H)⁺.

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 (23,4 g, 124,6 mmol) y THF anhidro (170 ml). La solución se agitó a la vez que se añadía con una jeringa una solución de LiAlH₄ en THF (1,0 M, 250 ml, 250 mmol). Se desprendió gas durante la adición de los primeros 50 ml de solución de LiAlH₄. Cuando se completó la adición, la solución resultante de color amarillo claro se calentó a reflujo suave. Después de 24 h, se enfrió la reacción en hielo y se sofocó por la adición secuencial gota a gota de H₂O (9,5 ml), NaOH al 15 % (9,5 ml), y H₂O (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%/CHCl₃ conteniendo 5 % de NH₄OH concentrado). Se obtuvo el compuesto del epígrafe (20,2 g, 93 %) como un aceite amarillo claro: MS (EI) *m/e* 175 (M + H)⁺.

Preparación 2

Preparación de 1-metil-3-(metilaminometil)indol

a) 1-Metilindol-3-carboxilato de etilo

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1a, excepto que el 3-indol-acetato de etilo (25,3 g, 133,7 mmol) reemplaza al indol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro y se usó sin purificación adicional.

b) N,1-Dimetilindol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1b, excepto que el 1-metilindol-3-carboxilato de etilo (27,1 g, 133,3 mmol) reemplaza al 1-metilindol-2-carboxilato de etilo, se preparó el compuesto del epígrafe (23,4 g, 93 %) como un sólido amarillo claro y se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 189 (M + H)⁺.

c) 1-Metil-3-(metilaminometil)indol

De acuerdo con el procedimiento de la Preparación 1c, excepto que la N,1-dimetilindol-3-carboxamida (23,4 g, 124,6 mmol) reemplaza a la N,1-dimetilindol-2-carboxamida, se preparó el compuesto del epígrafe (20,2 g, 93 %) como un aceite amari-

llo claro: MS (ES) m/e 175 ($M + H$)⁺.

Preparación 3

Preparación de trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico

a) 3-Metil-4-nitro-benzoato de *tert*-butilo

- 5 A una solución en piridina de ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (18,1 g, 100,0 mmol) a temperatura ambiente se añadió cloruro de bencenosulfonilo en una porción. Después de 10 min, se añadió *t*-butanol anhidro (9,4 ml, 100,0 mmol) y la solución de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La suspensión resultante se vertió sobre hielo-agua (400 ml) y se agitó vigorosamente durante 1 h. La suspensión de color
- 10 amarillo claro se filtró por un embudo de vidrio fritado lavando con H₂O. Los sólidos amarillos restantes se disolvieron en tolueno (400 ml), se secaron sobre MgSO₄ y después se filtraron por una columna corta de gel de sílice lavando con tolueno. Por concentración de la solución en vacío (15 mm de Hg) y secado en alto vacío se obtuvo el compuesto del epígrafe (22,5 g, 95 %) como un sólido de color amarillo claro: MS (ES)
- 15 m/e 238 ($M+H$)⁺.

b) 3-Metilaminometil-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo

- A una solución en agitación de 3-metil-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo (22,5 g, 94,9 mmol) en CH₂Cl₂ (450 ml) a temperatura ambiente contenida en un matraz de fondo redondo de una boca de 1 litro, se añadieron NBS (18,8 g, 104,4 mmol) y peróxido de benzoilo (2,3 g, 9,5 mmol). El matraz se equipó con un condensador a reflujo y se iluminó la reacción con una lámpara de luz de tungsteno de 150 W durante 36 h. Se lavó la solución de reacción con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo resultante de color naranja se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través
- 20 de gel de sílice (EtOAc/hexano, 1:4). Por concentración en un rotavapor se obtuvo un aceite de color naranja que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- Al bromuro crudo en THF (150 ml) se añadió CH₃NH₂ acuosa al 40 % (50 ml) en una porción a temperatura ambiente. Después de 18 h, la solución de reacción se concentró para separar el THF. La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2
- 30 x 200 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron secuencialmente con H₂O y salmuera. Por secado sobre K₂CO₃ y concentración se obtuvo un aceite amarillo que se purificó sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del epígrafe (19,2 g, 78 %) como un sólido de color amarillo claro: MS (ES) m/e 267 ($M+H$)⁺.

c) 4-Amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoato de *tert*-butilo

- 35 A una solución en agitación de 3-(metilaminometil)-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo (2,4 g, 9,0 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, se añadieron Et₃N (2,52 ml,

18,0 mmol) y anhídrido acético (1,8 g, 18,0 mmol). Después de 12 h, la solución de reacción se concentró en vacío, se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con H₂O. La solución en EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se secó adicionalmente en alto vacío y se usó directamente en el siguiente procedimiento.

El producto crudo se disolvió en EtOAc (50 ml) y CH₃OH (50 ml) y se puso en un matraz de hidrogenación de Parr. Se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C a la solución de reacción y los contenidos se pusieron en un agitador de Parr bajo H₂ (344,8 KPa) y se agitaron durante 4 horas. Se filtró la solución a través de celita®, y se concentró en vacío. Por purificación sobre sílice (hexano/EtOAc, 1:1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,13 g, 85 % en dos etapas) como un sólido de color blanco sucio: MS (ES) *m/e* 279 (M+H)⁺.

d) Sal trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico

A una solución de 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoato de *t*-butilo (2,13 g, 7,65 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) a temperatura ambiente, se añadió TFA (30 ml). Después de 12 h, la solución de reacción se concentró hasta un aceite y se secó con alto vacío durante toda la noche. El residuo resultante se lavó con hexano y Et₂O para obtener el compuesto del epígrafe (2,56 g, 7,60 mmol) como un sólido de color blanco sucio. Este compuesto se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 223 (M+H-TFA)⁺.

Preparación 4

Preparación de ácido 4-amino-3-[(N-fenetilacetilamino)metil]benzoico

a) 4-Nitro-3-(fenetilamino)metilbenzoato de *tert*-butilo

El 3-bromometil-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo (de la Preparación 3b) se disolvió en THF seco (50 ml), y se añadió NaHCO₃ sólido (2,52 g, 30 mmol). La mezcla se agitó vivamente y se añadió fenetilamina (3,8 ml, 30 mmol). El color de la solución se oscureció ligeramente hasta un amarillo más fuerte. Después de unos minutos, la mezcla se volvió muy turbia. Después de 4 h, la reacción se concentró y el residuo se sometió a reparto entre H₂O (50 ml) y Et₂O (100 ml). Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Se reunieron las capas orgánicas, se secaron (MgSO₄), y se concentraron hasta un aceite amarillo. Por cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexano) se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,88 g, 40 % en dos etapas) como un aceite amarillo: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,10-7,40 (m, 5H), 4,06 (s, 2H), 2,75-3,00 (m, 4H), 1,61 (s, 9H); MS (ES) *m/e* 357 (M + H)⁺.

b) 3-[N-(*tert*-Butoxicarbonil)-N-fenetilamino]metil-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,10 g, 9,62 mmol) todo de una vez a una solución de 3-(fenetilamino)metil-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo (2,86 g, 8,02 mmol) en CHCl_3 (30 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después a reflujo durante 0,5 h. Por concentración y cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 15 %/hexano) se obtuvo el compuesto del epígrafe (3,70 g, cuantitativo) como un aceite amarillo: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,85-8,10 (m, 3H), 7,05-7,40 (m, 5H), 4,55-4,85 (m, 2H), 3,35-3,60 (m, 2H), 2,75-3,00 (m, 2H), 1,20 - 1,80 (m, 18H); MS (ES) *m/e* 479 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 457 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

c) 4-Amino-3-[[N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-fenetilamino]metil]benzoato de *tert*-butilo

Una mezcla de 3-[[N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-fenetilamino]metil]-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo (2,7 g, 5,8 mmol), Pd al 10 %/C (0,6 g, 0,6 mmol de Pd), y EtOAc (60 ml), se agitó bajo atmósfera de H_2 (344,8 KPa). Después de 3 h, se filtró la mezcla para separar el catalizador, y se concentró el filtrado hasta sequedad. Por cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexano) se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,3 g, 91 %) como un aceite espumoso amarillo que lentamente se solidificó parcialmente: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,05 - 7,40 (m, 5H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,32 (app. t, 2H), 2,69 (app. t, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,46 (s, 9H); MS (ES) *m/e* 449,2 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 427,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

d) Sal trifluoroacetato de 4-amino-3-[N-fenetilaminometil]benzoato

A una solución de 4-amino-3-[[N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-fenetilamino]metil]benzoato de *tert*-butilo (2,3 g, 5,4 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente, se añadió TFA (25 ml). Después de 12 h, la solución de reacción se concentró hasta un aceite y el residuo se secó en alto vacío durante la noche. El residuo resultante se lavó con hexano y éter dietílico para dar el compuesto del epígrafe (2,7 g, 5,4 mmol) como un sólido blanco sucio: MS (ES) *m/e* 271 ($\text{M} + \text{H} - 2\text{TFA}$) $^+$.

e) Ácido 4-amino-3-[(N-fenetilacetilamino)metil]benzoico

A una solución en agitación de sal bistrifluoroacetato de 4-amino-3-[N-fenetilaminometil]benzoato (1,0 g, 2,0 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, se añadieron Et_3N (1,1 ml, 7,9 mmol) y anhídrido acético (0,26 g, 2,6 mmol). Después de 12 h, la solución de reacción se concentró en vacío, se disolvió en NaOH 1 M (15 ml), y se lavó con hexano. La solución acuosa se neutralizó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La solución en EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta un sólido blanco sucio que se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 313 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

15 1/2

Preparación 5

Preparación de 4-amino-3-[(N-metil)aminometil]benzoato de *tert*-butilo

Una solución de 3-[N-(metil)aminometil]-4-nitrobenzoato de *t*-butilo (12,0 g, 45,1 mmol), procedente del procedimiento 3a, en CH₃OH (50 ml) se introdujo en un matraz de hidrogenación de Parr. Se añadieron aproximadamente 0,50 g de Pd al 10 %/C a la solución de reacción y los contenidos se agitaron en un agitador de Parr bajo H₂ (344,8 KPa) durante 4 horas. La suspensión se filtró a través de celite® y se concentró en vacío. Por lavado del residuo resultante con Et₂O se obtuvo un aceite amarillo claro viscoso que se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 237 (M+H)⁺.

10

Preparación 6

Preparación de trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-hidroxi-4,N-dimetilpentanoilamino)metil]benzoico

a) Ácido *tert*-butil-4-amino-3-[(2-hidroxi-4,N-dimetilpentanoilamino)metil]benzoico

A una solución en agitación de 3-[N-(metil)aminometil]-4-aminobenzoato de *t*-butilo (2,6 g 11,0 mmol) in DMF (20 ml) a temperatura ambiente, se añadieron diisopropiletilamina (2,9 ml, 16,9 mmol), HOBt (2,3 g, 16,9 mmol) ácido 2-hidroxi-4-metilpentanoico (2,04 g, 15,15 mmol) y finalmente EDC (3,24 g, 16,9 mmol). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se vertieron sobre H₂O (200 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron secuencialmente con H₂O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na₂SO₄ y purificación sobre sílica (CHCl₃/CH₃OH, 95:5) se obtuvo el compuesto del epígrafe (3,50 g, 91 %) como un aceite de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 351 (M+H)⁺

20

b) Trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-hidroxi-4,N-dimetilpentanoilamino)metil]benzoico

A una solución en agitación de ácido *t*-butil-4-amino-3-[(2-hidroxi-4,N-dimetilpentanoilamino)metil]benzoico (3,50 g, 10,0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió TFA (20 ml). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se evaporaron, se lavaron con hexano y se secaron bajo alto vacío durante la noche dando el compuesto del epígrafe como un aceite de color naranja (4,42 g, 10,8 mmol). Este producto se usó sin purificación adicional : MS (ES) *m/e* 295 (M+H-TFA)⁺.

30

Preparación 7

Preparación de trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(etoxi-N-metilcarbonilamino)metil]benzoico

a) 4-Amino-3-[(etoxi-N-metilcarbonilamino)metil]benzoato de *tert*-butilo

A una solución en agitación de 3-[N-(metil)aminometil]-4-aminobenzoato de *t*-

35

butilo (2,51 g, 10,63 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se añadieron trietilamina (1,63 ml, 11,7 mmol), y cloroformiato de etilo (1,15 g, 10,63 mmol). La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Los contenidos de la reacción se concentraron bajo vacío y se sometieron a reparto entre H_2O (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se reunieron las fases orgánicas, y se lavaron secuencialmente con H_2O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na_2SO_4 y purificación sobre sílice ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,98 g, 91 %) como un aceite de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 309 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

b) Trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(etoxi-N-metilcarbonilamino)metil]benzolco

A una solución en agitación de ácido *t*-butil-4-amino-3-[(2-hidroxi-4,N-dimetilpentanolamino)metil]benzolco (2,98 g, 9,67 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (20 ml). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se concentraron, se lavaron con hexano y se secaron bajo alto vacío durante toda la noche dando el compuesto del epígrafe como un aceite de color naranja (3,51 g, 9,60 mmol). Este producto se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 253 ($\text{M} + \text{H} - \text{TFA}$)⁺.

Preparación 8

Preparación de ácido 4-amino-3-[(2-hidroxi-N-metilacetilamino)metil]benzolco

a) 4-Nitro-3-[(2-hidroxi-N-metilacetilamino)metil]benzoato de *terc*-butilo

A una solución en agitación de 3-[N-(metil)aminometil]-4-aminobenzoato de *t*-butilo (7,0 g 26,3 mmol) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente se añadieron diisopropiletilamina (5,0 ml, 26,9 mmol), HOBT (3,90 g, 26,9 mmol), ácido 2-hidroxiacético (2,2 g, 26,9 mmol) y finalmente EDC (5,54 g, 26,9 mmol). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se vertieron sobre H_2O (200 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron secuencialmente con H_2O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na_2SO_4 y purificación sobre sílice ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, 95:5) se obtuvo el compuesto del epígrafe (7,92 g, 93 %) como un aceite de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 325 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

b) 4-Amino-3-[(2-hidroxi-N-metilacetilamino)metil]benzoato de *terc*-butilo

A una solución de 4-nitro-3-[(2-hidroxi-N-metilacetilamino)metil]benzoato de *t*-butilo (7,92 g, 23,15 mmol) en CH_3OH (25 ml) y EtOAc (25 ml) en un matraz de hidrogenación de Parr, se añadió Pd al 10 %/C (0,20 g). Los contenidos se agitaron en un agitador de Parr bajo H_2 (344,8 KPa) durante 4 horas. La suspensión se filtró a través de celita®, se concentró en vacío y se lavó con Et_2O para dar el compuesto del epígrafe como una espuma de color naranja claro que se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 295 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Preparación 9

Preparación de trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-hidroxi-3-indol-3-il-N-metilpropanoilamino)metil]benzoico

- 5 a) Ácido *tert*-butil-4-amino-3-[(2-hidroxi-3-indol-3-il-N-metilpropanoilamino)metil]benzoico

A una solución en agitación de 3-[N-(metil)aminometil]-4-aminobenzoato de *t*-butilo (0,60 g, 2,52 mmol), procedente del procedimiento 5, en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se añadieron diisopropiletilamina (0,88 ml, 5,03 mmol), HOBT (0,37 g, 2,77 mmol), ácido DL-3-indol-láctico (0,57 g, 2,77 mmol) y finalmente EDC (0,53 g, 2,77 mmol). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se vertieron sobre H₂O (100 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron secuencialmente con H₂O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na₂SO₄ y purificación sobre sílice (CHCl₃/CH₃OH, 95:5) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,99 g, 93%) como un aceite de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 425 (M+H)⁺

- 15 b) Trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-hidroxi-3-indol-3-il-N-metilpropanoilamino)metil]benzoico

A una solución en agitación de ácido *t*-butil-4-amino-3-[(2-hidroxi-3-indol-3-il-N-metilpropanoilamino)metil]benzoico (0,99 g, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (20 ml). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se evaporaron, se lavaron con Et₂O y se secaron bajo alto vacío toda la noche dando el compuesto del epígrafe (0,86 g, 2,34 mmol) como un sólido de color rosa. Este producto se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 369 (M+H-TFA)⁺.

Preparación 10

Preparación de trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-ciclopentil-N-metilacetilamino)metil]benzoico

- 25 a) Ácido *tert*-butil-4-amino-3-[(2-ciclopentil-N-metilacetilamino)metil]benzoico

A una solución en agitación de 3-[N-(metil)aminometil]-4-aminobenzoato de *t*-butilo (0,55 g, 2,32 mmol), procedente del procedimiento 5, en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se añadieron diisopropiletilamina (0,81 ml, 4,64 mmol), HOBT (0,34 g, 2,55 mmol), ácido ciclopentanoacético (0,33 g, 2,55 mmol) y finalmente EDC (0,49 g, 2,55 mmol). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se vertieron sobre H₂O (100 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron secuencialmente con H₂O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na₂SO₄ y purificación sobre sílice (CHCl₃/CH₃OH, 95:5) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,75 g; 94%) como un aceite de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 348 (M+H)⁺

b) Trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-ciclopentil-N-metilacetilamino)metil]benzoico

A una solución en agitación de ácido *t*-butil-4-amino-3-[(2-ciclopentil-N-metilacetilamino)metil]benzoico (0,75 g, 2,16 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (20 ml). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se evaporaron, se lavaron con hexano y se secaron bajo alto vacío toda la noche dando el compuesto del epígrafe (0,63 g, 2,16 mmol) como un aceite de color naranja. Este producto se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 292 (M+H-TFA)⁺.

Preparación 11

Preparación de 4-amino-3-[(metilamino)metil]fenil-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]-carboxamida

a) 4-Nitro-3-[(N-metil(fenilmetoxi)carbonilamino)metil]benzoato de *t*-butilo

A una solución en agitación de 3-[N-(metil)aminometil]-4-nitrobenzoato de *t*-butilo (11,97 g, 45,0 mmol), procedente del procedimiento 3b, en DMF (100 ml) a temperatura ambiente se añadieron trietilamina (7,27 ml, 52,2 mmol), y N-(benciloxycarbonil-oxi)succinamida (13,0 g, 52,2 mmol). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se vertieron sobre H₂O (200 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron secuencialmente con H₂O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na₂SO₄ y purificación sobre sílica (hexano/EtOAc, 1:1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (17,46 g, 96 %) como un aceite de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 401 (M+H)⁺

b) Ácido 4-nitro-3-[(N-metil(fenilmetoxi)carbonilamino)metil]benzoico

A una solución en agitación de 4-nitro-3-[(N-metil(fenilmetoxi)carbonilamino)metil]benzoato de *t*-butilo (17,46 g, 43,65 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (50 ml). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se evaporaron, se lavaron con hexano y se secaron bajo alto vacío toda la noche para dar el compuesto del epígrafe (14,62 g, 42,5 mmol) como un aceite de color naranja. Este producto se usó sin purificación adicional: MS (ES) *m/e* 345 (M+H-TFA)⁺.

c) N-[(2-Nitro-5-(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil)fenil)metil]N-metil(fenilmetoxi)carboxamida

A una solución en agitación de ácido 4-nitro-3-[(N-metil(fenilmetoxi)carbonilamino)metil]benzoico (4,56 g, 13,26 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se añadieron diisopropiletilamina (2,31 ml, 13,26 mmol), HOBt (1,79 g, 13,26 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)indol (2,1 g, 12,0 mmol) y finalmente EDC (2,54 g, 13,26 mmol). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se vertieron sobre H₂O (100 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se la-

varon secuencialmente con H₂O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na₂SO₄ y purificación sobre sílice (hexano/EtOAc, 1:1) se obtuvo el compuesto del epígrafe (5,52 g, 92 %) como un aceite amarillo viscoso: MS (ES) *m/e* 501 (M+H)⁺.

d) {4-Amino-3-[(metilamino)metil]fenil}-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida

5 A una solución de N-[(2-nitro-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-metil(fenilmetoxi)carboxamida (8,1 g, 12,2 mmol) en CH₃OH (50 ml) contenida en un matraz de hidrogenación de Parr, se añadieron 0,75 g de Pd al 10 %/C. Los contenidos se agitaron en un agitador de Parr bajo H₂ (344,8 KPa) durante 6 horas. La suspensión se filtró a través de celita® y se concentró en vacío. Por purificación sobre
10 sílice [CHCl₃/CH₃OH (conteniendo 5 % de NH₄OH), 9:1] se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo viscoso: MS (ES) *m/e* 337 (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.

15

Ejemplo 1

Preparación de N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-fenilacetamida

a) 3-[(Fenilamino)metil]-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo

20 A una solución del 3-bromometil-4-nitrobenzoato de *t*-butilo crudo (2,0 g, 6,3 mmol), procedente del procedimiento 3b, en THF (25 ml) a temperatura ambiente, se añadió anilina (2,0 ml, 21,9 mmol). Los contenidos de la reacción se concentraron, se disolvieron en EtOAc y se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 10 % y salmuera. Por purificación sobre sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe (1,95 g, 94 %) como un sólido de color naranja: MS (ES) *m/e* 429 (M+H)⁺.

25 b) {3-[(Fenilamino)metil]fenil-4-nitro}-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida

A una solución en agitación de 3-[(fenilamino)metil]-4-nitrobenzoato de *tert*-butilo (1,95 g, 4,55 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (20 ml). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se concentraron, se trataron con HCl 4 M acuoso y dioxano (10 ml) y se concentraron en vacío dando un sólido de color
30 ocre. El residuo sólido se lavó con hexano y se secó en alto vacío. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución en agitación del compuesto anterior en DMF (30 ml) a temperatura ambiente, se añadieron dietilamina (1,7 ml, 12,1 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)indol (1,0 g, 6,0 mmol), HOBt (0,81 g, 6,0 mmol) y finalmente EDC (1,15 g, 6,0
35 mmol). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se vertieron sobre H₂O (100 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se la-

varon secuencialmente con H₂O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na₂SO₄ y purificación sobre sílice (EtOAc) se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,33 g, 92 %) como una espuma sólida de color amarillo: MS (ES) *m/e* 429 (M+H)⁺

c) N-[(2-Nitro-5-(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil)fenil)metil]-N-fenilacetamida

5 A una solución de {3-[(fenilamino)metil]fenil-4-nitro}-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida (0,75 g, 1,8 mmol) en CHCl₃ (10 ml) a 45 °C, se añadió anhídrido acético (0,38 ml, 4,2 mmol) seguido por piridina (0,30 ml, 3,8 mmol). Después de 12 h, la solución de reacción se concentró en vacío, se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl 1 M y salmuera. Por secado sobre Na₂SO₄ y purificación sobre sílice (EtOAc) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,82 g, 92 %) como una espuma de color amarillo: MS (ES) *m/e* 493 (M+H)⁺

d) N-[(2-Amino-5-(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil)fenil)metil]-N-fenilacetamida

15 A una solución de N-[(2-nitro-5-(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil)fenil)metil]-N-fenilacetamida (0,82 g, 1,7 mmol) en CH₃OH (50 ml) en un matraz de hidrogenación de Parr, se añadió Pd al 10 %/C (0,50 g). Los contenidos se agitaron en un agitador de Parr bajo H₂ (344,8 KPa) durante 4 horas. La suspensión de reacción se filtró a través de celite® y se concentró en vacío. Por purificación sobre sílice (CHCl₃/CH₃OH, 95:5) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,51 g, 68 %) como un sólido blanco sucio: MS (ES) *m/e* 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

Preparación de N-[(2-amino-5-(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil)fenil)metil]-N-metilacetamida

25 A una solución en agitación de trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico (0,73 g, 2,17 mmol), procedente del procedimiento 3, en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, se añadieron diisopropiletilamina (0,83 ml, 4,78 mmol), HOBt (0,32 g, 2,39 mmol), 1-metil-2-(metilaminometil)indol (0,40 g, 2,39 mmol) y finalmente EDC (0,45 g, 2,39 mmol). Después de 12 h, los contenidos de la reacción se vertieron sobre H₂O (100 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron secuencialmente con H₂O (100 ml) y salmuera. Por secado sobre Na₂SO₄ y purificación sobre sílice (CHCl₃/CH₃OH, 95:5) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,73 g, 89 %) como un sólido de color amarillo claro: MS (ES) *m/e* 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

Preparación de N-[(2-amino-5-[(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil]fenil)metil]-N-(2-feniletil)acetamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el ácido 4-amino-3-[(N-fenetilacetilamino)metil]benzoico (0,60 g, 1,92 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, se preparó el compuesto del epígrafe (0,63 g, 92 %) como un sólido de color amarillo después de cromatografía sobre gel de sílica (CHCl₃/CH₃OH, 95:5): MS (ES) *m/e* 469 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

Preparación de N-[(2-amino-5-[(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil]fenil)metil]-2-hidroxi-4-metil-N-metilpentanamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-hidroxi-4,N-dimetilpentanoilamino)metil]benzoico (2,1 g, 5,1 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, se preparó el compuesto del epígrafe (2,06 g, 90 %) como una espuma amarilla después de cromatografía sobre gel de sílica (CHCl₃/CH₃OH, 95:5): MS (ES) *m/e* 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

Preparación de 4-amino-3-[(etoxi-N-metilcarbonilamino)metil]fenil-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(etoxi-N-metilcarbonilamino)metil]benzoico (0,75 g, 2,05 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, se preparó el compuesto del epígrafe (0,75 g, 90 %) como una espuma ocre después de cromatografía sobre gel de sílica (CHCl₃/CH₃OH, 95:5): MS (ES) *m/e* 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Preparación de N-[(2-amino-5-[(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil]fenil)metil]-2-hidroxi-N-metilacetamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el ácido 4-amino-3-[(2-hidroxi-N-metilacetilamino)metil]benzoico (1,0 g, 2,84 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, se preparó el compuesto del epígrafe (0,99 g, 88 %) como un sólido blanco sucio después de cromatografía sobre gel de sílica (CHCl₃/CH₃OH, 95:5): MS (ES) *m/e* 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

Preparación de N-[(2-amino-5-[(N-metil-N-[(1-metilindol-3-il)metil]carbamoil]fenil)metil]-

N-metilacetamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico (0,44 g, 1,31 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, se preparó el compuesto del epígrafe (0,45 g, 92 %) como un sólido blanco sucio después de cromatografía sobre gel de sílica (CHCl₃/CH₃OH, 95:5): MS (ES) *m/e* 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

Preparación de N-[(2-amino-5-(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil)fenil)metil]-2-hidroxi-3-indol-3-il-N-metilpropanamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-hidroxi-3-indol-3-il-N-metilpropanoilamino)metil]benzoico (0,41 g, 1,12 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, se preparó el compuesto del epígrafe (0,48 g, 78 %) como un sólido blanco sucio después de cromatografía sobre gel de sílica (CHCl₃/CH₃OH, 95:5): MS (ES) *m/e* 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

Preparación de N-[(2-amino-5-(N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil)fenil)metil]-2-ciclopentil-N-metilacetamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(2-ciclopentil-N-metilacetilamino)metil]benzoico (1,05 g, 3,60 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, se preparó el compuesto del epígrafe (1,45 g, 90 %) como un sólido blanco sucio después de cromatografía sobre gel de sílica (hexano/EtOAc, 1:2): MS (ES) *m/e* 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

Preparación de {4-amino-3-[(4-hidroxifenil)-N-metilcarbonilamino]metil}fenil-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el ácido 4-hidroxi-benzoico (0,23 g, 1,64 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, y la {4-amino-3-[(metilaminometil]fenil)-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida (0,50 g, 1,49 mmol) reemplaza al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se preparó el compuesto del epígrafe (0,82 g, 82 %) como un sólido blanco sucio después de cromatografía sobre gel de sílica (CHCl₃/CH₃OH, 95:5): MS (ES) *m/e* 457 (M+H)⁺.

23

Ejemplo 11

Preparación de N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoi}fenil)metil]-N-metil-3-(fenilsulfonil)propanamida

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el ácido 3-(fenil-sulfonil)propiónico (0,35 g, 1,64 mmol) reemplaza al trifluoroacetato de ácido 4-amino-3-[(N-metilacetilamino)metil]benzoico, y la {4-amino-3-[(metilaminometil]fenil)-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida (0,50 g, 1,49 mmol) reemplaza al 1-metil-2-(metilaminometil)indol, se preparó el compuesto del epígrafe (0,72 g, 91 %) como un sólido blanco sucio después de cromatografía sobre gel de sílica (CHCl₃/CH₂OH, 95:5):

MS (ES) *m/e* 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

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 13

Composición en unidad de dosis oral

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 14

Composición en unidad de dosis oral

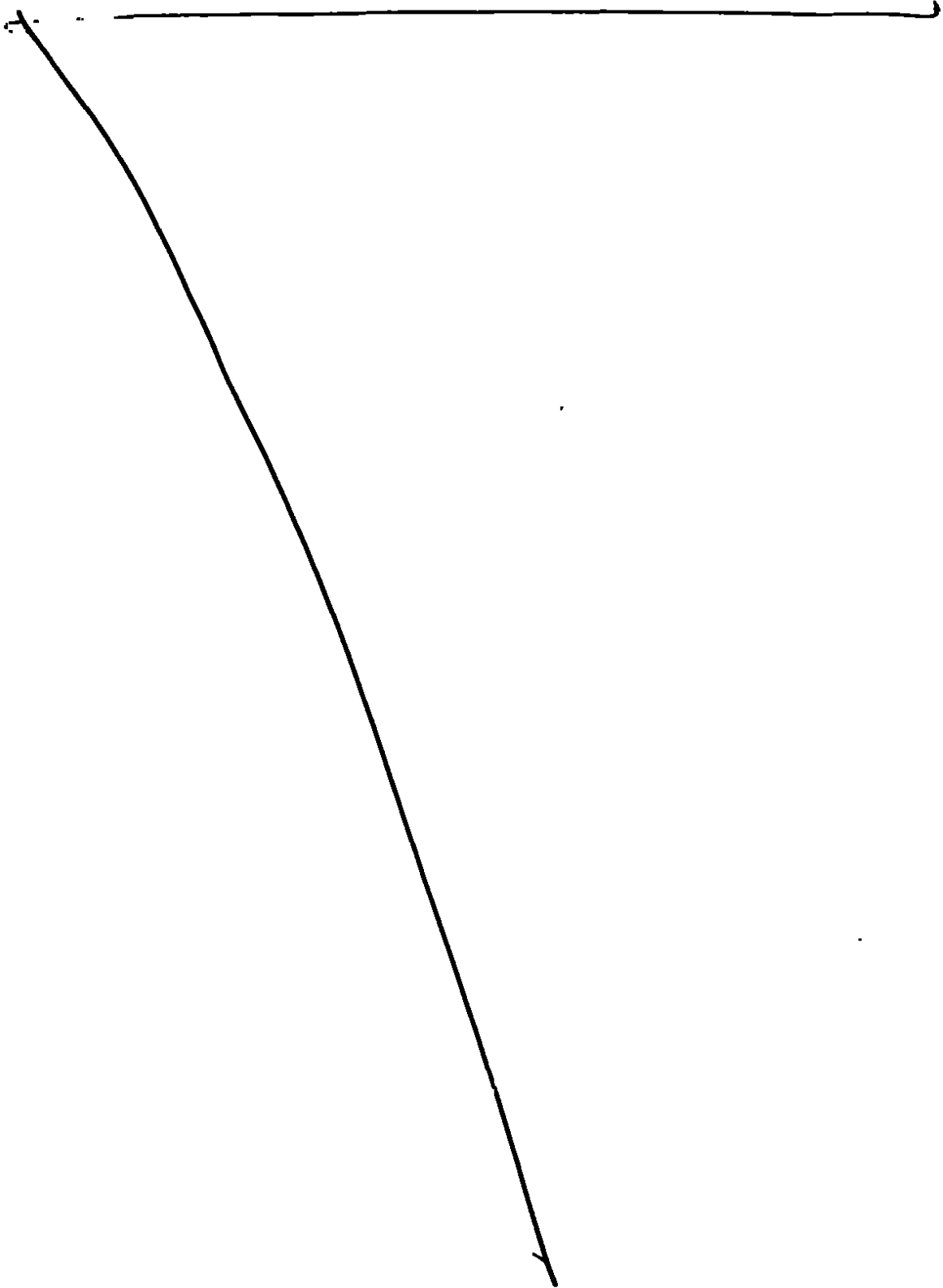
Un comprimido para administración oral se prepara mezclando y granulando 20 mg de sacarosa, 150 mg de sulfato de calcio dihidratado y 50 mg del compuesto del Ejemplo 1 con una solución de gelatina al 10 %. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con 10 mg de almidón, 5 mg de talco y 3 mg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

La descripción anterior detalla por completo la preparación y el uso de la pre-

24

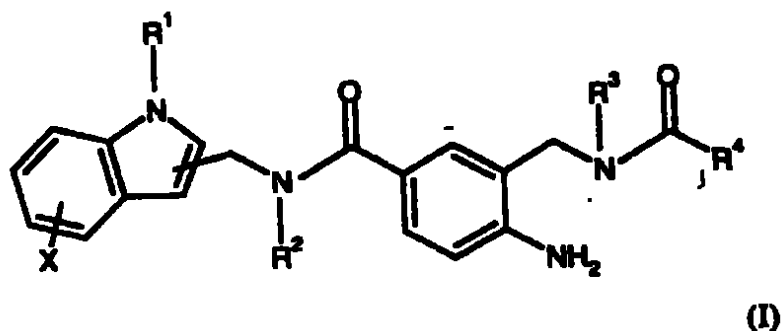
sente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas anteriormente, sino que incluye todas las modificaciones a las mismas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Las diferentes referencias a revistas, patentes y otras publicaciones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

5



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

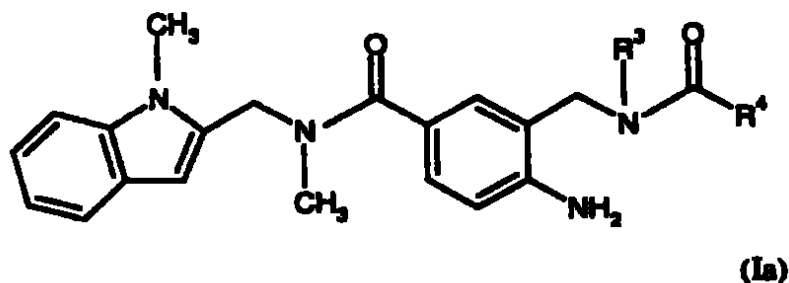


donde:

- 5 R^1 es alquilo C_{1-4} ;
 R^2 es alquilo C_{1-4} ;
 R^3 es -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{0-4} -Ar, o -alquil C_{0-4} -Het;
 R^4 es -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}OH$, -O-alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4})₂,
 10 -alquil C_{0-4} -Ar, -alquil C_{0-4} -Het, -alquil C_{0-4} -cicloalquilo C_{3-6} , $-CH(OH)-CH_2-R^*$ o $-(CH_2)_1-$
 $_3SO_2Ar$,
 R^* es alquilo C_{1-4} , Ar o Het;
 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 $-S(O)_rCF_3$;
 R' es H, alquilo C_{1-6} , -alquil C_{0-4} -Ar, y
 15 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 -alquilo C_{1-4} o -alquil C_{0-2} -Ph.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es -alquilo C_{1-4} , $-CH_2OH$, -O-alquilo C_{1-4} , -alquil C_{0-2} -Ph, -alquil C_{0-2} -cicloalquilo C_{3-6} , $-CH(OH)-CH_2-R^*$ o $-(CH_2)_2SO_2Ph$.

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

25 N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-metil-

36

acetamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-(2-feniletil)acetamida;

5 N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-2-hidroxi-4-metil-N-metilpentanamida;

{4-amino-3-[(etoxi-N-metilcarbonilamino)metil]fenil)-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-2-hidroxi-N-metilacetamida;

10 N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-3-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-metilacetamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-fenilacetamida;

15 N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-2-hidroxi-3-indol-3-il-N-metilpropanamida;

(4-amino-3-[(4-hidroxifenil)-N-metilcarbonilamino]metil]fenil)-N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carboxamida;

N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-N-metil-3-(fenilsulfonil)propanamida; o

20 N-[(2-amino-5-{N-metil-N-[(1-metilindol-2-il)metil]carbamoil}fenil)metil]-2-ciclopentil-N-metilacetamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

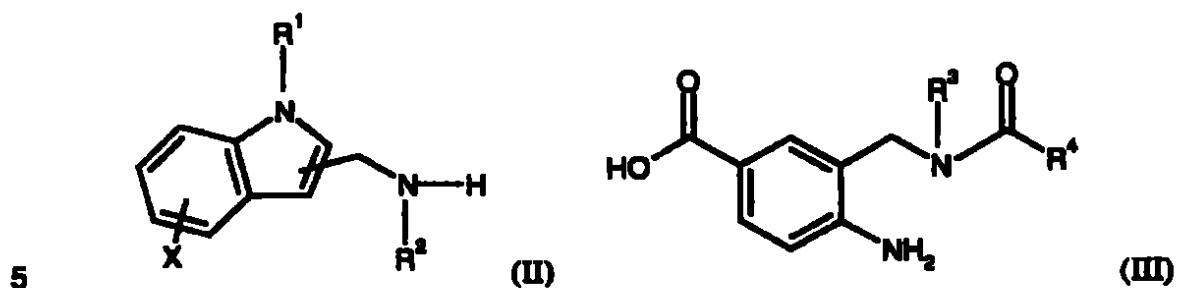
30 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como un medicamento.

10. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones bacterianas.

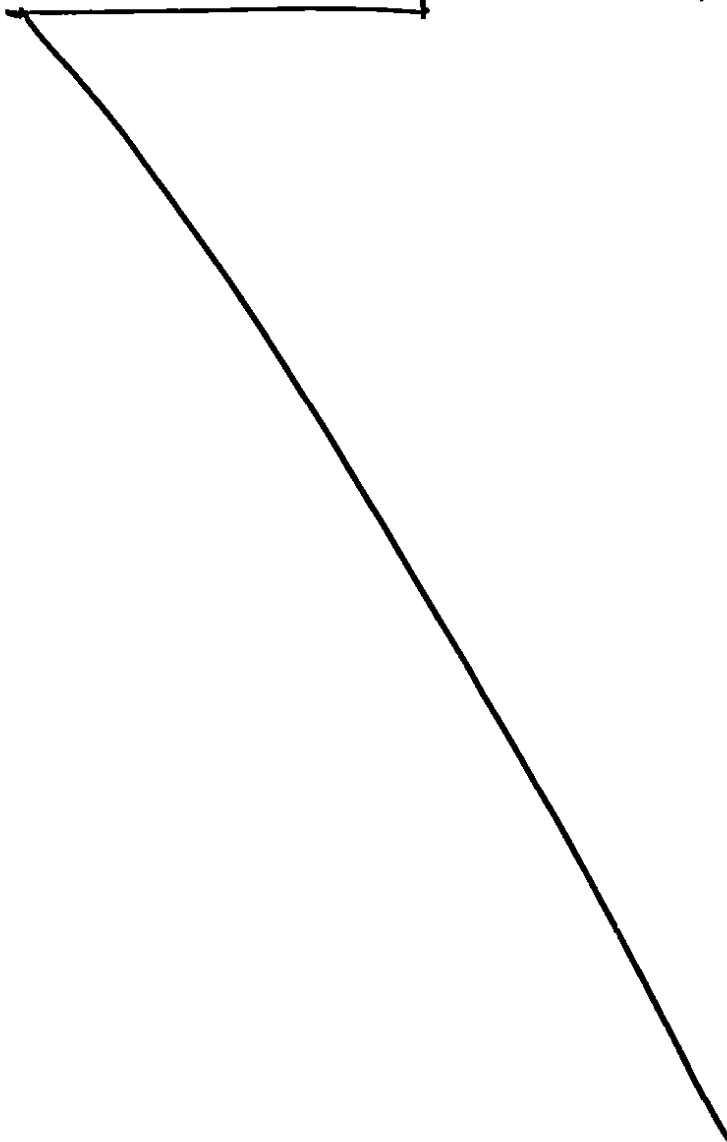
35 11. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que está indicada la inhibición de Fab I.

27

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III):



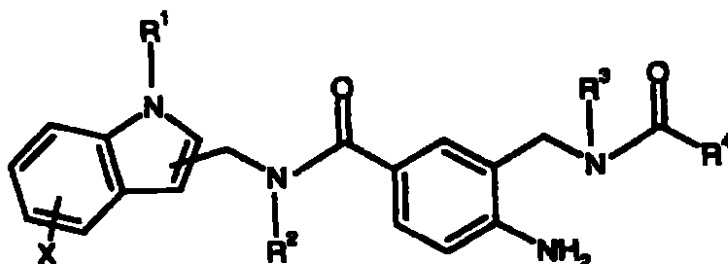
donde R¹, R², R³, R⁴ y X son como se han definido en la fórmula (I), con todos los grupos funcionales reactivos protegidos, en presencia de EDC y HOBT; y separar después todos los grupos protectores, y opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.



RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Fab I

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



(I)

5

donde:

R¹ es alquilo C₁₋₄;

R² es alquilo C₁₋₄;

R³ es -alquilo C₁₋₄, -alquil C₀₋₄-Ar, o -alquil C₀₋₄-Het;

10

R⁴ es -alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₄OH, -O-alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquil C₀₋₄-Ar, -alquil C₀₋₄-Het, -alquil C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, -CH(OH)-CH₂-R* o -(CH₂)₁₋₃SO₂Ar;

R* es alquilo C₁₋₄, Ar o Het;

X es H, alquilo C₁₋₄, OR', SR', CN, N(R')₂, CH₂N(R')₂, NO₂, CF₃, CO₂R',

15

CON(R')₂, COR', NR'C(O)R', F, Cl, Br, I, o -S(O)_rCF₃;

R' es H, alquilo C₁₋₆, -alquil C₀₋₄-Ar, y

r es 0, 1 ó 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

⑦ Las folias 39 a 42 son tarjetas de 2020/2021

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 5 []
- Reivindicaciones 35 []
- Resumen 38 []
- 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
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@alc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-76101.

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^o 265, obra el poder
N^o 15.472 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
GIBSON

Facultad para desistir SI.

Revisado _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

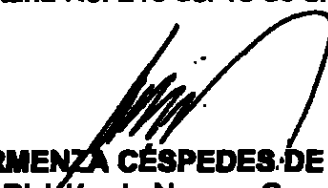
REFERENCIA:	Radicación No.	00076101
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0201
	Folios	001

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:

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 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 éste 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