



PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152252-00000-0000

Fecha: 2010-12-02 16:53:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

DELEGATURA DE PROPIEDAD

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-152252

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARI

TITULO: DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DE LA UREA Y SUS MÉTODOS
DE EMPLEO

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 02 Diciembre de 2010

P2010/000179

Ceas
04-01-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 10-152252-00000-0000

Fecha: 2010-12-02 16:53:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 89

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000179

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: ASTRAZENECA ABDirección: S-SE-151 85 SödertäljeNacionalidad o Domicilio: SueciaLugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: J. IAN RAISBECKDirección: Diagonal 34 No. 5-28 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.376.996TP 135.799INVENTOR (ES)
(72)Nombre: BRIAN SHERER, FEI ZHOUDirección: AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE Y CANADIENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/050622

Fecha

Junio 4, 2009Publicación Internacional No. WO 2009/147440

Fecha

Diciembre 10, 2009

6

Título (54) DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DE LA UREA Y SUS MÉTODOS DE EMPLEOClasificación Internacional (51) C07D 413/14, A61K 31/345, A61P 31/04

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

USUS

(32) Fecha

Junio 4, 2008Febrero 20, 2009

(31) Número de Solicitud

61/058.72861/154.093

9

Comprobante de pago No. 10-Fecha Diciembre 2 de 2010

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 08-129.814.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

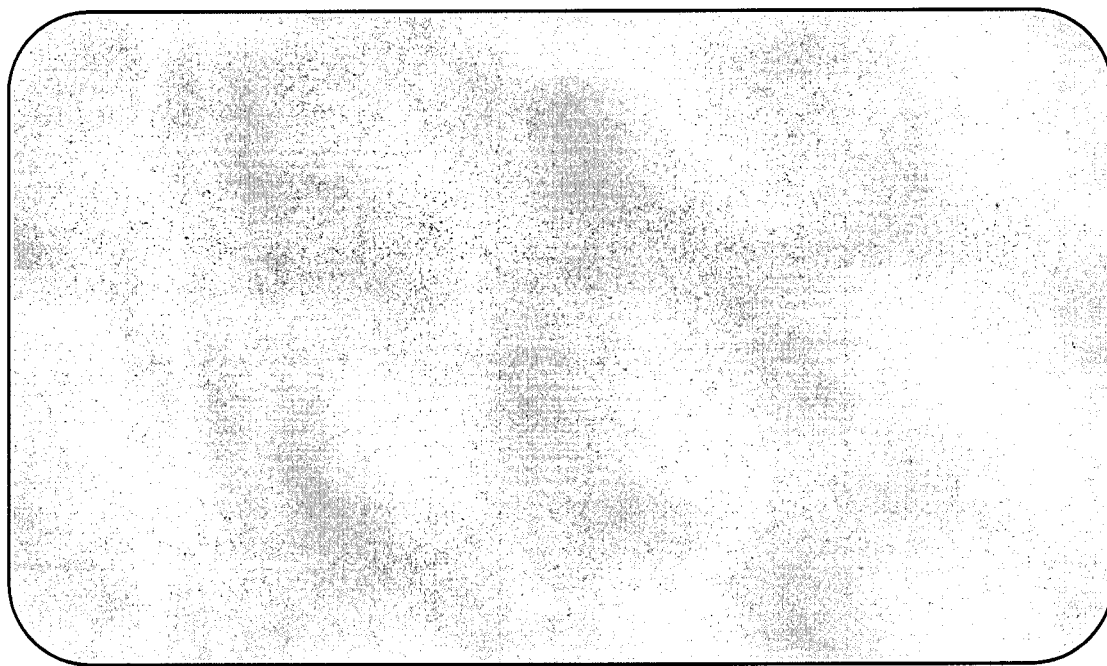
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario PCT/IB/306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152252- -00000-0000

Fecha: 2010-12-02 16:53:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 102,800
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	396432632	02/12/2010	2,874,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjustic

Apostilla adjunta:

5

APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

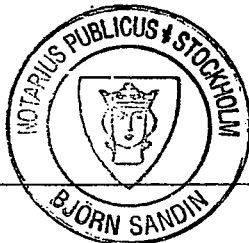
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Björn Sandin", followed by a period.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Mour
Natalia Castro
Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquera
Catalina Barbastefan

Of Couns
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarenhamnen 9 S-151 85 Sodertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Mour and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Mour y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

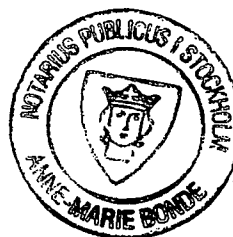
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City, Country/Ciudad, País:

SODERTÄLJE



4

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

has issued and signed the foregoing document.

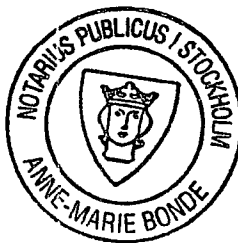
Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:

[Handwritten signature]



Anders Burén
Authorized Signatory

[Faint handwritten text]

[Faint handwritten text]

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

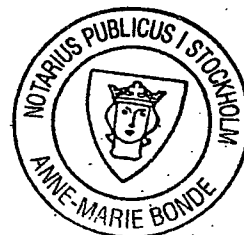
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde -- Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde -- Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

12

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert. Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

13

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

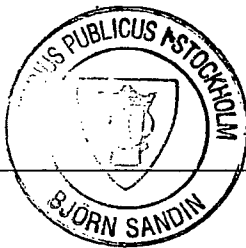
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:



[Handwritten signature]

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

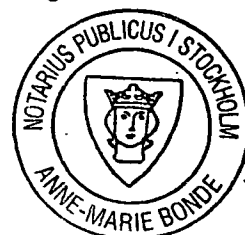

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

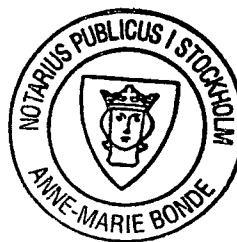
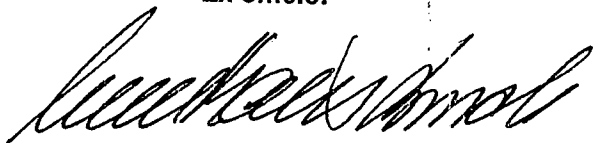
has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



16

1142p
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mrs. Anna-Karin Isac

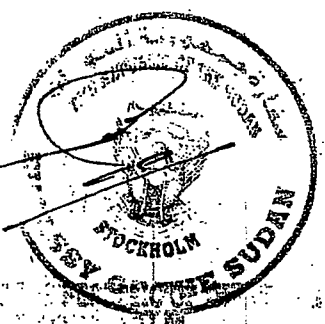
Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall

has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

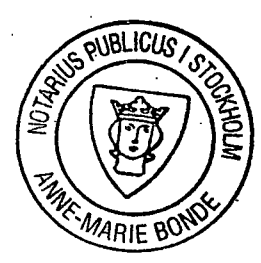
For Stockholm this 14th day of August
1961 PND 2007

Agneta K. de la Cruz

Approved



SIGNATURE OF *Agneta Edeblund*
AND STAMP OF: *Sec MFA*
SIGNATURE: *Mohammed Hussein*
DATE: *20-08-07*



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 December 2009 (10.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/147440 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/345 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2009/050622

(22) International Filing Date:
4 June 2009 (04.06.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/058,728 4 June 2008 (04.06.2008) US
61/154,093 20 February 2009 (20.02.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SHERER, Brian** [US/US]; AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **ZHOU, Fei** [CA/US]; AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

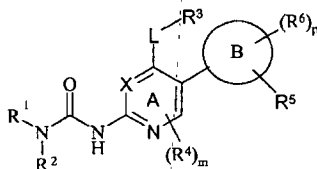
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF



(I)

(57) Abstract: Chemical Compounds Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are described. Processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, their use as medicaments and their use in the treatment of bacterial infections are also described.

WO 2009/147440 A1

HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

Field of the Invention

The present invention relates to compounds which demonstrate antibacterial activity, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as the active ingredient, to their use as medicaments and to their use in the manufacture of medicaments for use in the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans. In particular, this invention relates to compounds useful for the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans, more particularly to the use of these compounds in the manufacture of medicaments for use in the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans.

Background of the Invention

The international microbiological community continues to express serious concern that the evolution of antibiotic resistance could result in strains against which currently available antibacterial agents will be ineffective. In general, bacterial pathogens may be classified as either Gram-positive or Gram-negative pathogens. Antibiotic compounds with effective activity against both Gram-positive and Gram-negative pathogens are generally regarded as having a broad spectrum of activity. The compounds of the present invention are regarded as effective against both Gram-positive and certain Gram-negative pathogens.

Gram-positive pathogens, for example Staphylococci, Enterococci, Streptococci and mycobacteria, are particularly important because of the development of resistant strains which are both difficult to treat and difficult to eradicate from the hospital environment once established. Examples of such strains are methicillin resistant *staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS), penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* and multiple resistant *Enterococcus faecium*.

The preferred clinically effective antibiotic for treatment of last resort of such resistant Gram-positive pathogens is vancomycin. Vancomycin is a glycopeptide and is associated with various toxicities, including nephrotoxicity. Furthermore, and most importantly, antibacterial resistance to vancomycin and other glycopeptides is also appearing. This resistance is increasing at a steady rate rendering these agents less and less effective in the treatment of Gram-positive pathogens. There is also now increasing resistance appearing towards agents such as β -lactams, quinolones and macrolides used for the treatment of upper respiratory tract



infections, also caused by certain Gram negative strains including *H.influenzae* and *M.catarrhalis*.

Consequently, in order to overcome the threat of widespread multi-drug resistant organisms, there is an on-going need to develop new antibiotics, particularly those with either
5 a novel mechanism of action and/or containing new pharmacophoric groups.

Deoxyribonucleic acid (DNA) gyrase is a member of the type II family of topoisomerases that control the topological state of DNA in cells (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Type II topoisomerases use the free energy from adenosine triphosphate (ATP) hydrolysis to alter the topology of DNA by introducing
10 transient double-stranded breaks in the DNA, catalyzing strand passage through the break and resealing the DNA. DNA gyrase is an essential and conserved enzyme in bacteria and is unique among topoisomerases in its ability to introduce negative supercoils into DNA. The enzyme consists of two subunits, encoded by *gyrA* and *gyrB*, forming an A₂B₂ tetrameric complex. The A subunit of gyrase (GyrA) is involved in DNA breakage and resealing and
15 contains a conserved tyrosine residue that forms the transient covalent link to DNA during strand passage. The B subunit (GyrB) catalyzes the hydrolysis of ATP and interacts with the A subunit to translate the free energy from hydrolysis to the conformational change in the enzyme that enables strand-passage and DNA resealing.

Another conserved and essential type II topoisomerase in bacteria, called
20 topoisomerase IV, is primarily responsible for separating the linked closed circular bacterial chromosomes produced in replication. This enzyme is closely related to DNA gyrase and has a similar tetrameric structure formed from subunits homologous to Gyr A and to Gyr B. The overall sequence identity between gyrase and topoisomerase IV in different bacterial species is high. Therefore, compounds that target bacterial type II topoisomerases have the potential
25 to inhibit two targets in cells, DNA gyrase and topoisomerase IV; as is the case for existing quinolone antibacterials (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

DNA gyrase is a well-validated target of antibacterials, including the quinolones and the coumarins. The quinolones (*e.g.* ciprofloxacin) are broad-spectrum antibacterials that inhibit the DNA breakage and reunion activity of the enzyme and trap the GyrA subunit
30 covalently complexed with DNA (Drlica, K., and X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Members of this class of antibacterials also inhibit topoisomerase IV and as a result, the primary target of these compounds varies among species. Although the quinolones are successful antibacterials, resistance generated primarily by mutations in the

target (DNA gyrase and topoisomerase IV) is becoming an increasing problem in several organisms, including *S. aureus* and *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). In addition, quinolones, as a chemical class, suffer from toxic side effects, including arthropathy that prevents their use in children (Lipsky, B. A. and Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Furthermore, the potential for cardiotoxicity, as predicted by prolongation of the QT_c interval, has been cited as a toxicity concern for quinolones.

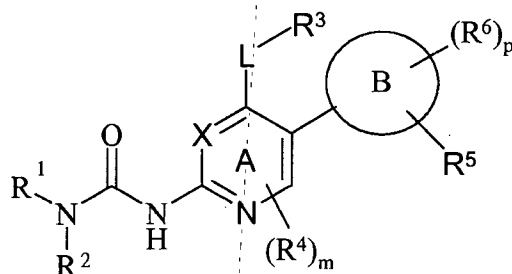
There are several known natural product inhibitors of DNA gyrase that compete with ATP for binding the GyrB subunit (Maxwell, A. and Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). The coumarins are natural products isolated from *Streptomyces* spp., examples of which are novobiocin, chlorobiocin and coumermycin A1. Although these compounds are potent inhibitors of DNA gyrase, their therapeutic utility is limited due to toxicity in eukaryotes and poor penetration in Gram-negative bacteria (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Another natural product class of compounds that targets the GyrB subunit is the cyclothialidines, which are isolated from *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. Antibiot. 47: 32-36). Despite potent activity against DNA gyrase, cyclothialidine is a poor antibacterial agent showing activity only against some eubacterial species (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661).

Synthetic inhibitors that target the B subunit of DNA gyrase and topoisomerase IV are known in the art. For example, coumarin-containing compounds are described in patent application number WO 99/35155, 5,6-bicyclic heteroaromatic compounds are described in patent application WO 02/060879, and pyrazole compounds are described in patent application WO 01/52845 (US patent US6,608,087). AstraZeneca has also published certain applications describing anti-bacterial compounds: WO2005/026149, WO2006/087544, WO2006/087548, WO2006/087543, WO2006/092599, WO2006/092608, and WO2007/071965.

Summary of the Invention

We have discovered a new class of compounds which are useful for inhibiting DNA gyrase and / or topoisomerase IV.

In one embodiment, according to the present invention there is provided a compound of formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

X is N, CH or CR⁴;

L is a C₁₋₆alkylene, -CH=CH-(C₁₋₄alkylene), or -C≡C-(C₁₋₄alkylene), wherein when **L** is -CH=CH-(C₁₋₄alkylene) or -C≡C-(C₁₋₄alkylene), the double or the triple bond is the point of attachment to Ring A;

R¹ is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl or C₃₋₆cycloalkyl; wherein **R**¹ may be optionally substituted on carbon by one or more **R**⁷;

R² is selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl may be optionally substituted by one or more groups independently selected from halo, cyano, hydroxy, nitro and amino;

or **R**¹ and **R**² together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl; wherein said heterocyclyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more **R**⁸; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from **R**⁹;

R³ is hydrogen, a C₁₋₆alkyl, an (C₁₋₆alkyl)₃silyl, a C₃₋₁₄carbocyclyl or a heterocyclyl; wherein **R**³ may be optionally substituted on one or more carbon atoms by one or more **R**¹⁰; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from **R**¹¹;

R⁴, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, mercapto, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, and C₁₋₆alkylsulfanyl; wherein **R**⁴, for each occurrence, is independently optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more **R**¹²;

R^5 is hydrogen or a heterocyclyl; wherein the heterocyclyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with an =O, =S, or one or more R^{14} ; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and
 5 wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{17} ;

R^6 , for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, mercapto, sulphamoyl, =O, =S, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, *N*-(C_{1-6} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkylS(O)_a- wherein
 10 a is 0, 1 or 2, *N*-(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, C_{3-14} carbocyclyl and heterocyclyl; wherein R^6 , for each occurrence, is independently optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R^{16} ; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and
 15 wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{13} ;

m is 0 or 1;

p is 0, 1, 2, or 3;

Ring B is C_{3-14} carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an
 20 -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{15} ; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups;

R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{14} and R^{16} are substituents on carbon which, for each occurrence, are
 25 independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, *N*-(C_{1-6} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a- wherein a is 0, 1 or 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, *N*-(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl,
 30 *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, -L²- C_{3-6} carbocyclyl or -L²-heterocyclyl; wherein R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{14} and R^{16} independently of each other may be optionally substituted on one or more carbon by one or more R^{19} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group

selected from R^{20} ; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups;

L^2 is a direct bond, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{18})-, -S(O)_p-,
5 -SO₂N(R^{18})- or -N(R^{18})SO₂-; wherein R^{18} , for each occurrence, is independently hydrogen or C₁₋₄alkyl and p is 0-2;

R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , and R^{20} , for each occurrence, are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and
10 phenylsulphonyl; wherein R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , and R^{20} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{23} ; and

R^{19} and R^{23} , for each occurrence, are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino,
15 dimethylamino, diethylamino, N-methyl-N-ethylamino, acetylamino, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N-methylsulphamoyl, N-ethylsulphamoyl, N,N-dimethylsulphamoyl, N,N-diethylsulphamoyl or N-methyl-N-ethylsulphamoyl.

20 In another embodiment, the invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting bacterial DNA
25 gyrase and/or bacterial topoisomerase IV in a warm-blooded animal in need of such treatment, comprising administering to the animal an effective amount of a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a particular embodiment, the warm-blooded animal is a human.

In another embodiment, the invention provides a method of producing an antibacterial
30 effect in a warm-blooded animal in need of such treatment, comprising administering to the animal an effective amount of a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a particular embodiment, the warm-blooded animal is a human.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a bacterial infection in a warm-blooded animal in need thereof, comprising administering to the animal an effective amount of a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a particular embodiment, the warm-blooded animal is a human. In one
5 embodiment, the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and
10 Vancomycin-Resistant Enterococci. In a particular embodiment, the warm-blooded animal is a human.

In another embodiment, the invention provides the use of a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament
15 for use in the production of an antibacterial effect in a warm-blooded animal. In a particular embodiment, the warm-blooded animal is a human.

In another embodiment, the invention provides the use of a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and/or topoisomerase IV in a warm-blooded
20 animal. In a particular embodiment, the warm-blooded animal is a human.

In another embodiment, the invention provides the use of a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal. In one embodiment, the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired
25 pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections, Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and Vancomycin-Resistant Enterococci. In a particular
30 embodiment, the warm-blooded animal is a human.

In another embodiment, the invention provides a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal.

In another embodiment, the invention provides a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and/or topoisomerase IV in a warm-blooded animal.

In another embodiment, the invention provides a compound represented by formula (I),
5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal.

In another embodiment, the invention provides a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute
10 exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections, Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis or Vancomycin-Resistant Enterococci.

15 **Detailed Description of the Invention**

In this specification the term alkyl includes both straight chained and branched saturated hydrocarbon groups. For example, "C₁₋₆alkyl" refers to an alkyl that has from 1 to 6 carbon atom and includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. However references to individual alkyl groups such as propyl are specific for the straight chain version
20 only unless otherwise indicated (e.g., isopropyl). An analogous convention applies to other generic terms. Unless otherwise specified, when two or more alkyl groups are indicated by, for example, the term (C₁₋₆alkyl)₂ (such as in the term *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino), the alkyl groups can be the same or different.

As used herein, the term "alkylene" refers to a bivalent alkyl group which links two
25 other groups. A "C₁₋₆alkylene" refers to an alkylene that has from 1 to 6 carbon atoms. An example of an alkylene is a methylene group.

As used herein, the term "alkene" refers to a straight chained or branched hydrocarbon that has one or more double bond. Examples of alkenes include ethenyl, 3-buten-1-yl, and the like. As used herein, the term "alkenylene" refers to a bivalent alkenyl group which links two
30 other groups. A "C₁₋₆alkenylene" refers to an alkenylene that has from 1 to 6 carbon atoms. Examples of alkenylene include -CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂-, and the like.

As used herein, the term "alkynyl" refers to a straight chained or branched hydrocarbon that has one or more triple bond. Examples of alkynyl groups include ethynyl,

3-propyn-1-yl, and the like. As used herein, the term "alkynylene" refers to a bivalent alkynyl group which links two other groups. A "C₁₋₆alkynylene" refers to an alkynylene that has from 1 to 6 carbon atoms. Examples of alkynylene include -CH≡CH-, -CH₂CH≡CHCH₂-, and the like.

5 As used herein, the term "C₁₋₆haloalkyl" refers to an alkyl group that has from 1 to 6 carbon atoms in which one or more of the carbon atoms are substituted with a halo group. Representative haloalkyl groups include -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃, -CHICH₃, and the like.

As used herein, the term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

10 A "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-14 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxide(s). In one embodiment of the invention a "heterocyclyl" is a

15 saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, it may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. In a further aspect of the invention a "heterocyclyl" is an unsaturated, carbon-linked, monocyclic ring

20 containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen. In a further aspect of the invention a "heterocyclyl" is unsaturated and aromatic. Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholinyl, piperidyl, pyridinyl, pyranyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolinyl, thienyl, 1,3-benzodioxolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl,

25 thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1*H*-tetrazolyl, 1*H*-triazolyl, *N*-methylpyrrolyl, 4-pyridone, quinolin-4(1*H*)-one, pyridin-2(1*H*)-one, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, quinoxalinyl, 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazinyl, pyridine-*N*-oxide and

30 quinoline-*N*-oxide. Suitable examples of "a nitrogen linked heterocyclyl" are morpholino, piperazin-1-yl, piperidin-1-yl and imidazol-1-yl. In a further aspect of the invention a "heterocyclyl" is unsaturated and aromatic. Examples and suitable values for an aromatic heterocycle include pyridinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolinyl, thienyl,

benzothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1*H*-tetrazolyl, 1*H*-triazolyl, *N*-methylpyrrolyl, quinolin-4(1*H*)-one, pyridin-2(1*H*)-one, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, 1-isoquinolone, quinoxaliny, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide.

5 A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono-, bi- or tricyclic carbon ring that contains 3-14 atoms; wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-. In one embodiment, "carbocyclyl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Examples of carbocyclyls include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, 10 cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or 1-oxoindanyl. The term carbocyclyl encompasses both cycloalkyl and aryl groups. In a particular embodiment, the carbocycle is a C₆₋₁₄aryl. A C₆₋₁₄aryl is an aromatic, mono-, bi- or tricyclic carbon ring that contains 6-14 atoms. Examples of aryl groups include phenyl and naphthyl.

As used herein, a "(C₁₋₆alkyl)₃silyl" is a silyl group that has three independently 15 selected C₁₋₆alkyl groups, for example, trimethylsilyl and dimethyl-tertbutylsilyl.

An example of "C₁₋₆alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonyl" are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonylamino" are methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, *n*- and *t*-butoxycarbonylamino. Examples of "C₁₋₆alkoxy" are methoxy, ethoxy and propoxy. 20 Examples of "C₁₋₆alkanoylamino" are formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0, 1, or 2" are methylthio, ethylthio, methylsulphiny, ethylsulphiny, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkanoyl" are propionyl and acetyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)amino" are methylamino and ethylamino. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino" are di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and 25 *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "C₂₋₄alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C₂₋₄alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" are *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl" are *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl" are 30 methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" are dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl" are methoxyaminocarbonyl and isopropoxyaminocarbonyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)carbamoyl" are

N-methyl-*N*-methoxyaminocarbonyl and *N*-methyl-*N*-ethoxyaminocarbonyl. Examples of “C₃₋₆cycloalkyl” are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. Examples of “C₁₋₆alkylsulphonylamino” are methylsulphonylamino, isopropylsulphonylamino and *t*-butylsulphonylamino. Examples of “C₁₋₆alkylsulphonylaminocarbonyl” are

5 methylsulphonylaminocarbonyl, isopropylsulphonylaminocarbonyl and *t*-butylsulphonylaminocarbonyl. Examples of “C₁₋₆alkylsulphonyl” are methylsulphonyl, isopropylsulphonyl and *t*-butylsulphonyl.

The term “formula (I)”, unless otherwise specified, refers to all embodiments of formula (I) including but not limited to formula (Ia), formula (Ib), and formula (Ic).

10 A compound of formula (I) may form stable acid or basic salts, and in such cases administration of a compound as a salt may be appropriate, and pharmaceutically acceptable salts may be made by conventional methods such as those described below.

Suitable pharmaceutically-acceptable salts include acid addition salts such as methanesulfonate, tosylate, α -glycerophosphate, fumarate, hydrochloride, citrate, maleate,

15 tartrate and (less preferably) hydrobromide. Also suitable are salts formed with phosphoric and sulfuric acid. In another aspect suitable salts are base salts such as an alkali metal salt for example sodium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, an organic amine salt for example triethylamine, morpholine, *N*-methylpiperidine, *N*-ethylpiperidine, procaine, dibenzylamine, *N,N*-dibenzylethylamine, tris-(2-hydroxyethyl)amine, *N*-methyl

20 d-glucamine and amino acids such as lysine. There may be more than one cation or anion depending on the number of charged functions and the valency of the cations or anions. A preferred pharmaceutically-acceptable salt is the sodium salt.

However, to facilitate isolation of the salt during preparation, salts which are less soluble in the chosen solvent may be preferred whether pharmaceutically-acceptable or not.

25 Within the present invention it is to be understood that a compound of the formula (I), or a salt thereof may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which inhibits DNA gyrase and / or topoisomerase IV and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilized

30 within the formulae drawings. The formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms and it is to be understood that the specification encompasses all possible tautomeric forms of the compounds drawn not just those forms which it has been possible to show graphically herein. The same applies to compound names.

It will be appreciated by those skilled in the art that certain compounds of formula (I) contain an asymmetrically substituted carbon and/or sulphur atom, and accordingly may exist in, and be isolated in, optically-active and racemic forms. Some compounds may exhibit polymorphism. It is to be understood that the present invention encompasses any racemic, 5 optically-active, polymorphic or stereoisomeric form, or mixtures thereof, which form possesses properties useful in the inhibition of DNA gyrase and / or topoisomerase IV, it being well known in the art how to prepare optically-active forms (for example, by resolution of the racemic form by recrystallization techniques, by synthesis from optically-active starting materials, by chiral synthesis, by enzymatic resolution, by biotransformation, or by 10 chromatographic separation using a chiral stationary phase) and how to determine efficacy for the inhibition of DNA gyrase and / or topoisomerase IV by the standard tests described hereinafter.

By way of clarity, compounds of the invention included all isotopes of the atoms present in formula (I) and any of the examples or embodiments disclosed herein. For 15 example, H (or hydrogen) represents any isotopic form of hydrogen including ^1H , ^2H (D), and ^3H (T); C represents any isotopic form of carbon including ^{12}C , ^{13}C , and ^{14}C ; O represents any isotopic form of oxygen including ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O ; N represents any isotopic form of nitrogen including ^{13}N , ^{14}N and ^{15}N ; P represents any isotopic form of phosphorous including ^{31}P and ^{32}P ; S represents any isotopic form of sulfur including ^{32}S and ^{35}S ; F represents any 20 isotopic form of fluorine including ^{19}F and ^{18}F ; Cl represents any isotopic form of chlorine including ^{35}Cl , ^{37}Cl and ^{36}Cl ; and the like. In a preferred embodiment, compounds represented by formula (I) comprises isomers of the atoms therein in their naturally occurring abundance. However, in certain instances, it is desirable to enrich one or more atom in a particular isotope which would normally be present in less abundance. For example, ^1H 25 would normally be present in greater than 99.98% abundance; however, a compound of the invention can be enriched in ^2H or ^3H at one or more positions where H is present. In particular embodiments of the compounds of formula (I), when, for example, hydrogen is enriched in the deuterium isotope, the symbol "D" is used to represent the enrichment in deuterium. In one embodiment, when a compound of the invention is enriched in a radioactive 30 isotope, for example ^3H and ^{14}C , they may be useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. It is to be understood that the invention encompasses all such isotopic forms which inhibit DNA gyrase and / or topoisomerase IV.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (I), and salts thereof can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which inhibit DNA gyrase and / or topoisomerase IV.

5 There follow particular and suitable values for certain substituents and groups referred to in this specification. These values may be used where appropriate with any of the definitions and embodiments disclosed hereinbefore, or hereinafter. For the avoidance of doubt each stated species represents a particular and independent aspect of this invention.

10 In one embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein X is CH.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein X is N.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein X is CR⁴ and R⁴ is fluoro, chloro, bromo, iodo, a C₁₋₄alkyl, or a C₁₋₄alkoxy.

15 In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein L is a C₂₋₆alkynylene, for example -C≡C-. In a particular embodiment, L is -C≡C- (C₁₋₄alkylene)

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein L is a C₂₋₆alkenylene. In a particular embodiment, L is -CH=CH-(C₁₋₄alkylene).

20 In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein L is a C₁₋₆alkylene.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein ring B is a 5- or 6-membered heteroaryl, and wherein if said heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁵; and
25 wherein if said heteroaryl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein ring B is pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or thiazolyl; and wherein each =N- of
30 pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, or thiazolyl may be independently optionally substituted with one oxo group; and wherein the -S- moiety of the thiazolyl may be optionally by one or two oxo groups.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein ring B is a bicyclic heterocyclyl; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein ring B is a quinoxalinyll or 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione; and wherein each -NH- moiety of 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione may be independently optionally substituted by a group selected from R¹⁵; and wherein each =N- of quinoxalinyll or 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione may be independently optionally substituted with one oxo group; and wherein the -S- moiety of the 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione may be optionally substituted by one or two oxo groups.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein ring B is pyridinyll; and wherein =N- may be optionally substituted with one oxo group. In one embodiment, ring B is an unsubstituted pyridinyll.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein ring B is a C₃₋₁₄carbocyclyl, for example a phenyl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R¹ is a C₁₋₆alkyl. For example, R¹ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, and *tert*-butyl. In a particular embodiment, R¹ is ethyl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R² is hydrogen.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R² is a C₁₋₆alkyl. For example, R² is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, and *tert*-butyl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R³ is a 5-membered heteroaryl; and wherein the heteroaryl may be optionally substituted on one or more carbon atoms by one or more R¹⁰; and wherein if said heteroaryl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹¹. In one aspect of this embodiment, R¹⁰ is selected from the group

consisting of methyl, phenyl, trifluoromethyl, and pyridinyl. In another aspect of this embodiment, R¹¹ is methyl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R³ is a thiazolyl; and wherein the thiazolyl may be optionally substituted on carbon
5 by one or more R¹⁰; and wherein the =N- of the thiazolyl may be optionally substituted by one oxo group; and wherein the -S- of the thiazolyl may be optionally substituted by one or two oxo groups. In one aspect of this embodiment, R¹⁰ is selected from the group consisting of methyl, phenyl, trifluoromethyl, and pyridinyl. In another aspect of this embodiment, R¹¹ is methyl.

10 In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R³ is a 1,3,4-oxadiazolyl; and wherein the 1,3,4-oxadiazolyl may be optionally substituted on one or more carbon by one or more R¹⁰; and wherein each =N- of the 1,3,4-oxadiazolyl may be independently optionally substituted by one oxo group. In one aspect of this embodiment, R¹⁰ is selected from the group consisting of methyl, phenyl, trifluoromethyl,
15 and pyridinyl. In another aspect of this embodiment, R¹¹ is methyl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R³ is a 1*H*-pyrazolyl; and wherein the 1*H*-pyrazolyl may be optionally substituted on one or more carbon by one or more R¹⁰; and wherein the =N- of the 1*H*-pyrazolyl may be optionally substituted by one oxo group; and wherein the -NH- moiety of the 1*H*-pyrazolyl
20 may be optionally substituted by a group selected from R¹¹. In one aspect of this embodiment, R¹⁰ is selected from the group consisting of methyl, phenyl, trifluoromethyl, and pyridinyl. In another aspect of this embodiment, R¹¹ is methyl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R³ is 1,3-benzothiazolyl; and wherein the 1,3-benzothiazolyl may be optionally substituted on one or more carbon by one or more R¹⁰; and wherein the =N- of the 1,3-
25 benzothiazolyl may be optionally substituted by one oxo group; and wherein the -S- of the 1,3-benzothiazolyl may be optionally substituted by one or two oxo groups. In one aspect of this embodiment, R¹⁰ is selected from the group consisting of methyl, phenyl, trifluoromethyl, and pyridinyl. In another aspect of this embodiment, R¹¹ is methyl.

30 In another embodiment, R³ is a (C₁₋₆alkyl)₃silyl which is optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more independently selected R¹⁰. In one embodiment, R³ is trimethylsilyl.

In another embodiment, R³ is a C₁₋₆alkyl which is optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more independently selected R¹⁰. In one embodiment, R¹⁰, for each occurrence is independently selected from a C₁₋₆alkoxy, -O-C₃₋₆carbocycle, and -O-heterocyclyl. In one embodiment, R³ is methoxymethyl. In another embodiment, R³ is tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R³ is 4-trifluoromethyl-thiazol-2-yl, 4-(pyridin-2-yl)-thiazol-2-yl, 4-phenyl-thiazol-2-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 2-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 1-methyl-1H-pyrazol-5-yl, 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, or 4-(pyridin-4-yl)-thiazol-2-yl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R³ is pyridinyl; and wherein =N- may be optionally substituted with one oxo group. In one embodiment, R³ is an unsubstituted pyridinyl.

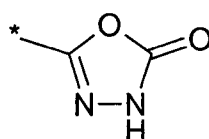
In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R³ is a C₆₋₁₄aryl which may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁰.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R⁵ is a five membered aromatic heterocyclyl; and wherein the heterocyclyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁴; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁷. In one aspect of this embodiment, R¹⁴ is selected from the group consisting of C₁₋₄alkyl or hydroxy. In another aspect of this embodiment, R¹⁷ is a C₁₋₄alkyl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R⁵ is selected from the group consisting of 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, morpholinyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, and 1H-1,2,4-triazolyl, wherein the 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, morpholinyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, and 1H-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁴; and wherein the =N- moiety of 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, and 1H-1,2,4-triazolyl may be

optionally substituted with one oxo group and the -S- moiety of 1,3,4-thiadiazolyl or 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein the -NH- moiety of the 1H-tetrazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, morpholinyl, or the 1H-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted by a group
5 selected from R¹⁷. In one aspect of this embodiment, R¹⁴ is selected from the group consisting of C₁₋₄alkyl or hydroxy. In another aspect of this embodiment, R¹⁷ is a C₁₋₄alkyl.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein R⁵ is a group represented by the following formula



10 wherein "*" represents the point of attachment to ring B.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein m is 0.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein m is 0 and X is CH.

15 In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein m is 0 and X is N.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein m is 1.

20 In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein p is 0.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein p is 0 and R⁵ is hydrogen. In one aspect of this embodiment, ring B is pyridine or quinoxaliny.

25 In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein p is 1. In one aspect of this embodiment, R⁶ is cyano, bromo, methylsulfonyl, sulphamoyl, or butyloxy.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein p is 1 and R⁵ is hydrogen. In one aspect of this embodiment, R⁶ is cyano, bromo, methylsulfonyl, sulphamoyl, or butyloxy.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein p is 2. In one aspect of this embodiment, R⁶, for each occurrence, is independently selected from cyano, bromo, methylsulfonyl, sulphamoyl, and butyloxy.

In another embodiment the invention provides compounds represented by formula (I) wherein p is 3. In one aspect of this embodiment, R⁶, for each occurrence, is independently selected from cyano, bromo, methylsulfonyl, sulphamoyl, and butyloxy.

In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a structural formula (I) as recited above wherein:

X is CH;

10 L is -C≡C-;

Ring B is pyridinyl;

R¹ is C₁₋₄alkyl;

R² is hydrogen;

15 R³ is a thiazolyl; wherein the thiazolyl may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁰;

R⁵ is selected from the group consisting of 1,3,4-oxadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 1H-pyrazolyl, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, and morpholinyl; wherein the 1,3,4-oxadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 1H-pyrazolyl, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, and morpholinyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁴; and wherein the -NH- moiety of the 1H-tetrazolyl, 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, morpholinyl, or the 1H-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted by methyl;

25 R¹⁰ is trifluoromethyl pyridinyl, phenyl, 1-methyl-1H-pyrazolyl;

m is 0; and

p is 0.

In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a structural formula (I) as recited above wherein:

30 X is CH;

L is -C≡C-;

Ring B is pyridinyl;

R¹ is C₁₋₄alkyl;

R² is hydrogen;

R³ is a pyridinyl;

R⁵ is selected from the group consisting of 1,3,4-oxadiazolyl, 1*H*-tetrazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1*H*-imidazolyl, and morpholinyl; wherein the 1,3,4-oxadiazolyl, 1*H*-tetrazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1*H*-imidazolyl, and morpholinyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁴; and wherein the -NH- moiety of the 1*H*-tetrazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 1*H*-imidazolyl, morpholinyl, or the 1*H*-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted by methyl;

m is 0; and

p is 0.

In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a structural formula (I) as recited above wherein:

X is CH;

L is -C≡C-;

Ring B is pyridinyl;

R¹ is C₁₋₄alkyl;

R² is hydrogen;

R³ is a pyridinyl;

R⁵ is selected from the group consisting of 5-hydroxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

m is 0; and

p is 0.

In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a structural formula (I) as recited above wherein:

X is CH;

L is -C≡C-;

Ring B is pyridinyl;

R¹ is C₁₋₄alkyl;

R² is hydrogen;

R³ is a hydrogen;

*R*⁵ is selected from the group consisting of 1,3,4-oxadiazolyl, 1*H*-tetrazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1*H*-imidazolyl, and morpholinyl; wherein the 1,3,4-oxadiazolyl, 1*H*-tetrazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1*H*-imidazolyl, and morpholinyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more *R*¹⁴; and wherein the -NH- moiety of the 1*H*-tetrazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 1*H*-imidazolyl, morpholinyl, or the 1*H*-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted by methyl;

m is 0; and

10 *p* is 0.

In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a structural formula (I) as recited above wherein:

X is CH;

15 *L* is -C≡C-;

Ring B is pyridinyl;

*R*¹ is C₁₋₄alkyl;

*R*² is hydrogen;

*R*³ is a hydrogen;

20 *R*⁵ is selected from the group consisting of 5-hydroxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

m is 0; and

p is 0.

25 In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a structural formula (I) as recited above wherein:

X is CH;

L is -C≡C-;

Ring B is pyridinyl;

*R*¹ is C₁₋₄alkyl;

30 *R*² is hydrogen;

*R*³ is a trimethylsilyl;

*R*⁵ is selected from the group consisting of 1,3,4-oxadiazolyl, 1*H*-tetrazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 2-oxo-

3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1*H*-imidazolyl, and morpholinyl; wherein the 1,3,4-oxadiazolyl, 1*H*-tetrazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1*H*-imidazolyl, and morpholinyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁴; and wherein the
5 -NH- moiety of the 1*H*-tetrazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 1*H*-imidazolyl, morpholinyl, or the 1*H*-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted by methyl;

m is 0; and

p is 0.

10 In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a structural formula (I) as recited above wherein:

X is CH;

L is -C≡C-;

Ring B is pyridinyl;

15 R¹ is C₁₋₄alkyl;

R² is hydrogen;

R³ is a trimethylsilyl;

R⁵ is selected from the group consisting of 5-hydroxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

m is 0; and

20 p is 0.

In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a structural formula (I) as recited above wherein:

X is CH;

25 L is -C≡C-;

Ring B is pyridinyl;

p is 1;

R¹ is C₁₋₄alkyl;

R² is hydrogen;

30 R³ is a thiazolyl; wherein the thiazolyl may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁰;

R⁵ is hydrogen;

R⁶ is sulfamoyl, mesyl, cyano, or halo;

R^{10} is trifluoromethyl pyridinyl, phenyl, 1-methyl-1*H*-pyrazolyl; and
m is 0.

In a particular embodiment, the present invention provides compounds having a
5 structural formula (I) as recited above wherein:

X is CH;

L is $-C\equiv C-$;

Ring B is pyridinyl, quinoxalinyl or 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-
dione;

10 R^1 is C_{1-4} alkyl;

R^2 is hydrogen;

R^3 is a thiazolyl; wherein the thiazolyl may be optionally substituted on carbon by one
or more R^{10} ;

R^5 is hydrogen;

15 R^{10} is trifluoromethyl pyridinyl, phenyl, 1-methyl-1*H*-pyrazolyl;

m is 0; and

p is 0.

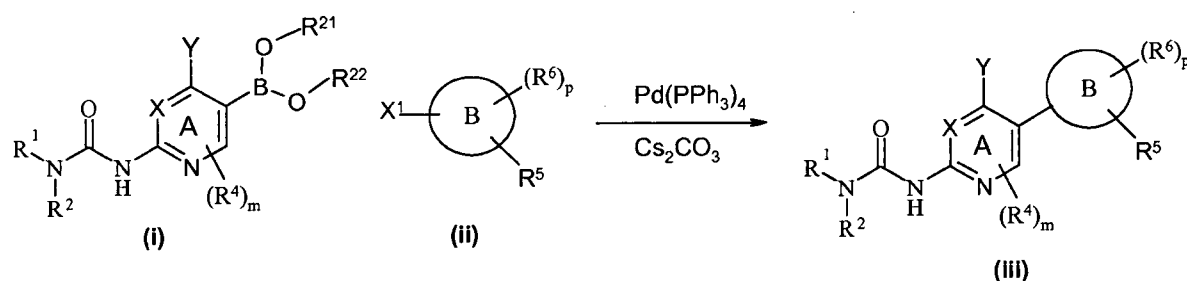
Particular compounds of the invention are the compounds of the Examples, and
20 pharmaceutically acceptable salts thereof, each of which provides a further independent
aspect of the invention.

In another embodiment, the invention provides pharmaceutical compositions
comprising a pharmaceutically acceptable excipient or carrier and a compound represented by
formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 In a further aspect the present invention provides a process for preparing a compound
of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein variable groups in the
schemes below are as defined in formula (I) unless otherwise specified. In general, the
compounds of the invention can be prepared by a palladium catalyzed Suzuki coupling
reaction of a boronic ester derivative (i) or (v) and a halo or triflate derivative (ii) or (iv), as
30 shown in Schemes I and II, followed by a Heck reaction or Sonogashira reaction to add a
alkenyl linker or alkynyl linker (respectively) and an R^3 group (see Scheme III, formulae (Ia)
and (Ib)). Typically, the Suzuki coupling reaction is heated and is carried out in the presence
of a base such as Cs_2CO_3 . Formula (Ia) or (Ib) can be hydrogenated using a hydrogen source,

such as hydrogen gas, and a metal catalyst, such as platinum, palladium, rhodium, ruthenium, or nickel catalyst, to form compounds of the invention which have an alkylene linked R³ group (Scheme III, formula (Ic)). Although Scheme III shows the Heck or Sonogahira reaction to add the akenylene and alkynylene linker after the Suzuki coupling reaction, the reactions could be preformed in the alternative order.

Scheme I



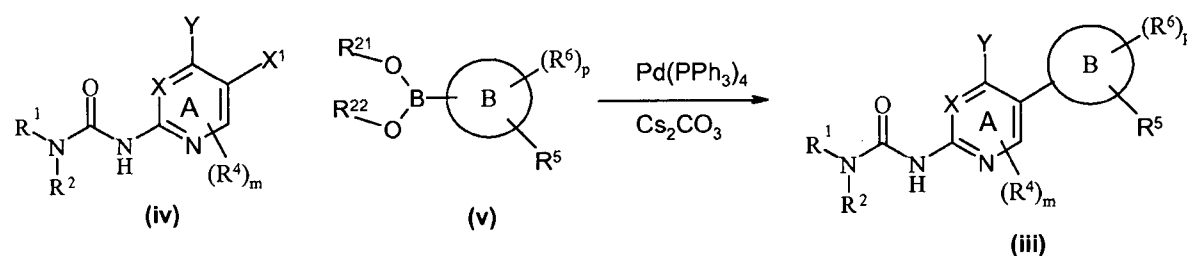
X¹ is a halo or triflate.

Y is halo.

R²¹ and R²² are each independently an alkyl group or R²¹ and R²², together with -O-B-O-, can form a cyclic boronic ester such as 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl.

10

Scheme II



X¹ is a halo or triflate.

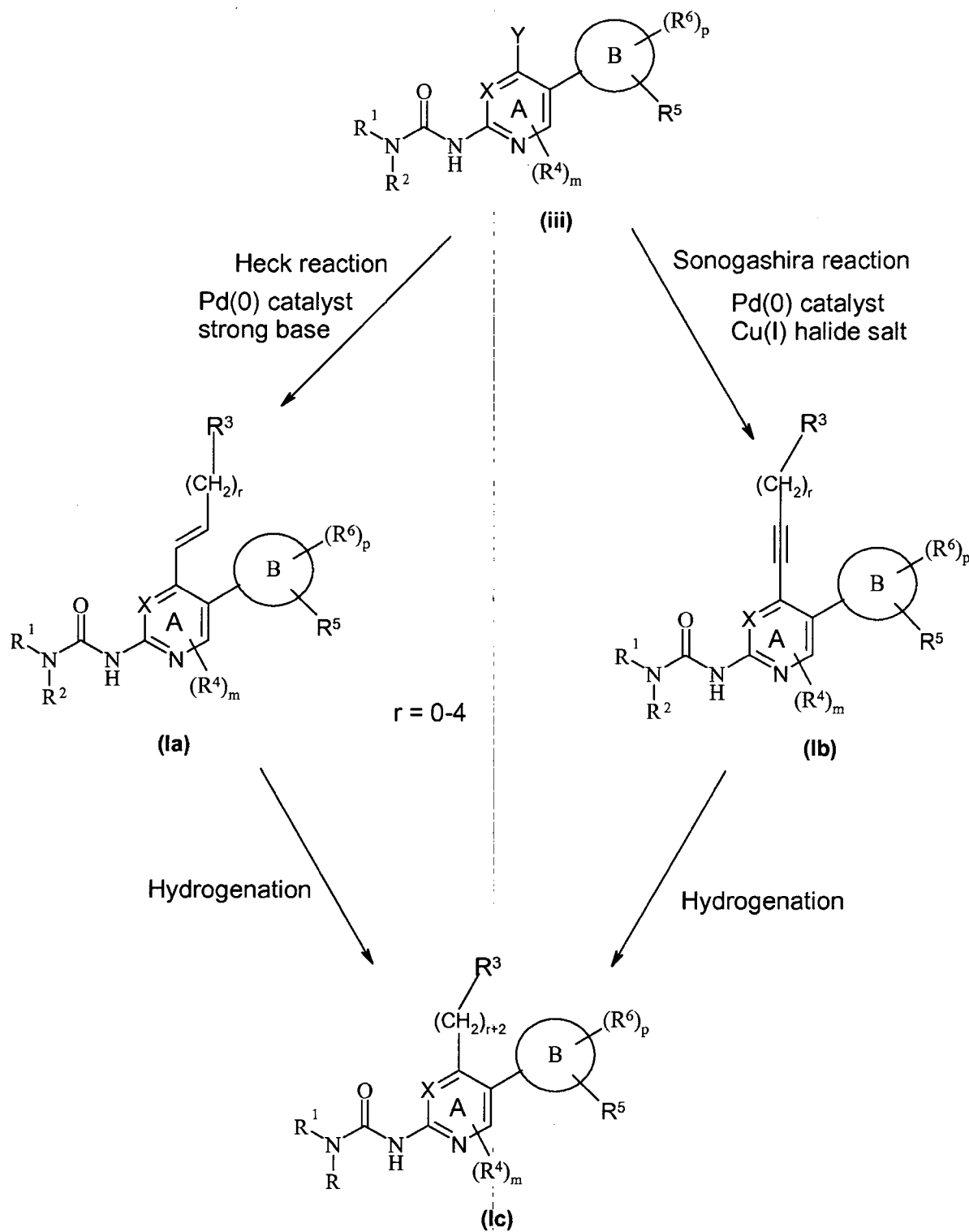
Y is a halo.

R²¹ and R²² are each independently an alkyl group or R²¹ and R²², together with -O-B-O-, can form a cyclic boronic ester such as 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl.

Scheme III

19

- 24 -

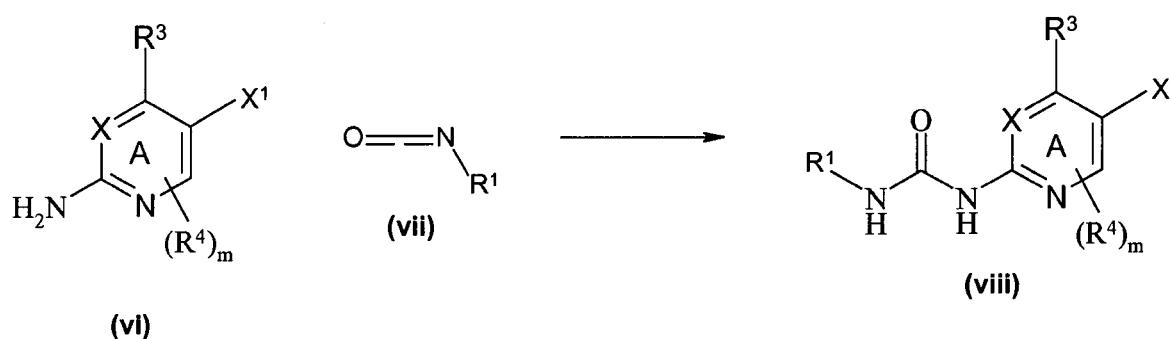


Boronic ester derivatives can be prepared by heating a halo derivative with a diboron compound such as 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) in the presence
 5 of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium dichloride in an organic solvent.

The urea portion of the compounds of the invention can be prepared from an isocyanate derivative either before (as shown in Schemes I and II) or after the Suzuki coupling reaction or before or after addition of $-L-R^3$ from an amine derivative. If the Suzuki coupling reaction or addition of $-L-R^3$ is preformed before formation of the urea, the amine is
 5 protected with an amine protecting group. When forming the urea derivative, the isocyanate derivative (vii) is typically combined with the amine derivative (vi) in an organic solvent and heated, as shown in Scheme IV. The solvent can be aqueous, organic or a mixture of an aqueous miscible organic solvent and water.

10

Scheme IV



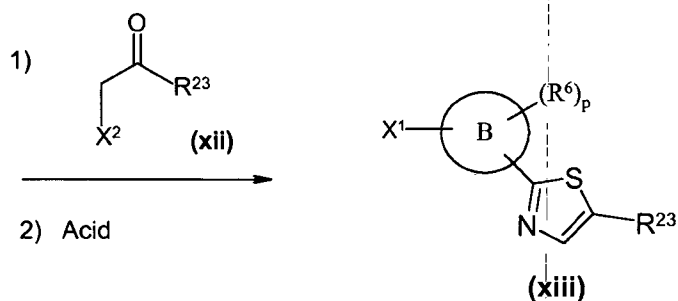
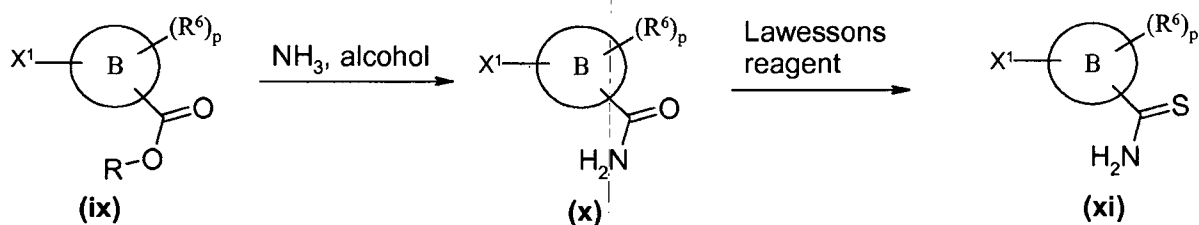
15

In general, when R^5 is a heterocyclyl, it can be added by a Suzuki coupling reaction analogous to that shown in Schemes I and II. R^5 can be coupled to ring B either before or after ring B is coupled to ring A or before or after addition of $-L-R^3$.

20

Alternatively, when R^5 is a heterocyclyl, it can be prepared from an ester derivative either before or after coupling of ring B to ring A. For example, when R^5 is a thiazolyl group, an ester derivative (ix) can be converted to an amide (x) by treating it with a solution of ammonia in an alcohol. The amide derivative (x) can then be converted to a thioamide (xi) by
 20 treating the amide with Lawessons reagent. The thioamide (xi) is then heated with an α -halo-ketone or an α -halo-aldehyde (xii) followed by treatment with an acid such as trifluoroacetic acid to form the thiazole (xii) (see Scheme V). Although the thiazole ring is prepared before the Suzuki coupling reaction to attach ring A to ring B in Scheme V, it could also be prepared after the coupling reaction of the ester derivative. Likewise, an R^5 thiazole ring could be
 25 prepared either before or after addition of R^3-L- to ring A.

Scheme V



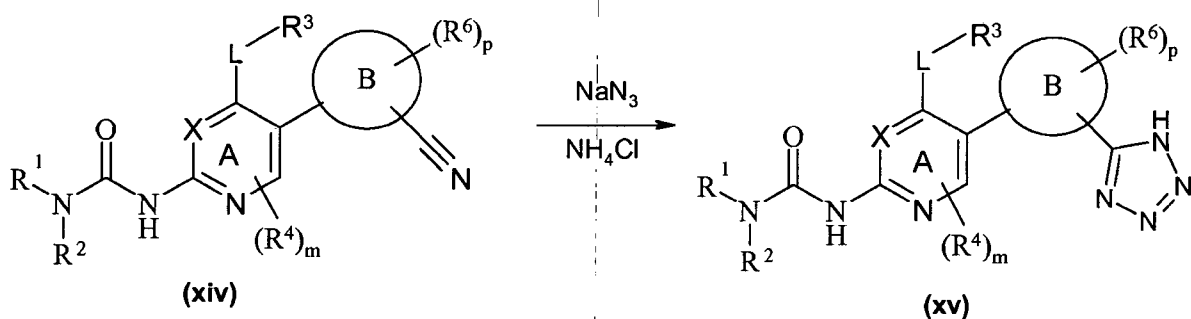
X^2 is a halo.

R is an alkyl.

R^{23} is hydrogen or an optionally substituted alkyl.

When R^5 is tetrazolyl, it can be prepared by heating a cyano derivative with sodium azide and ammonium chloride in a solvent as shown in Scheme VI. R^5 tetrazolyl groups can be prepared by the reaction shown in Scheme VI either before or after coupling of ring B to ring A or before or after addition of $\text{R}^3\text{-L-}$.

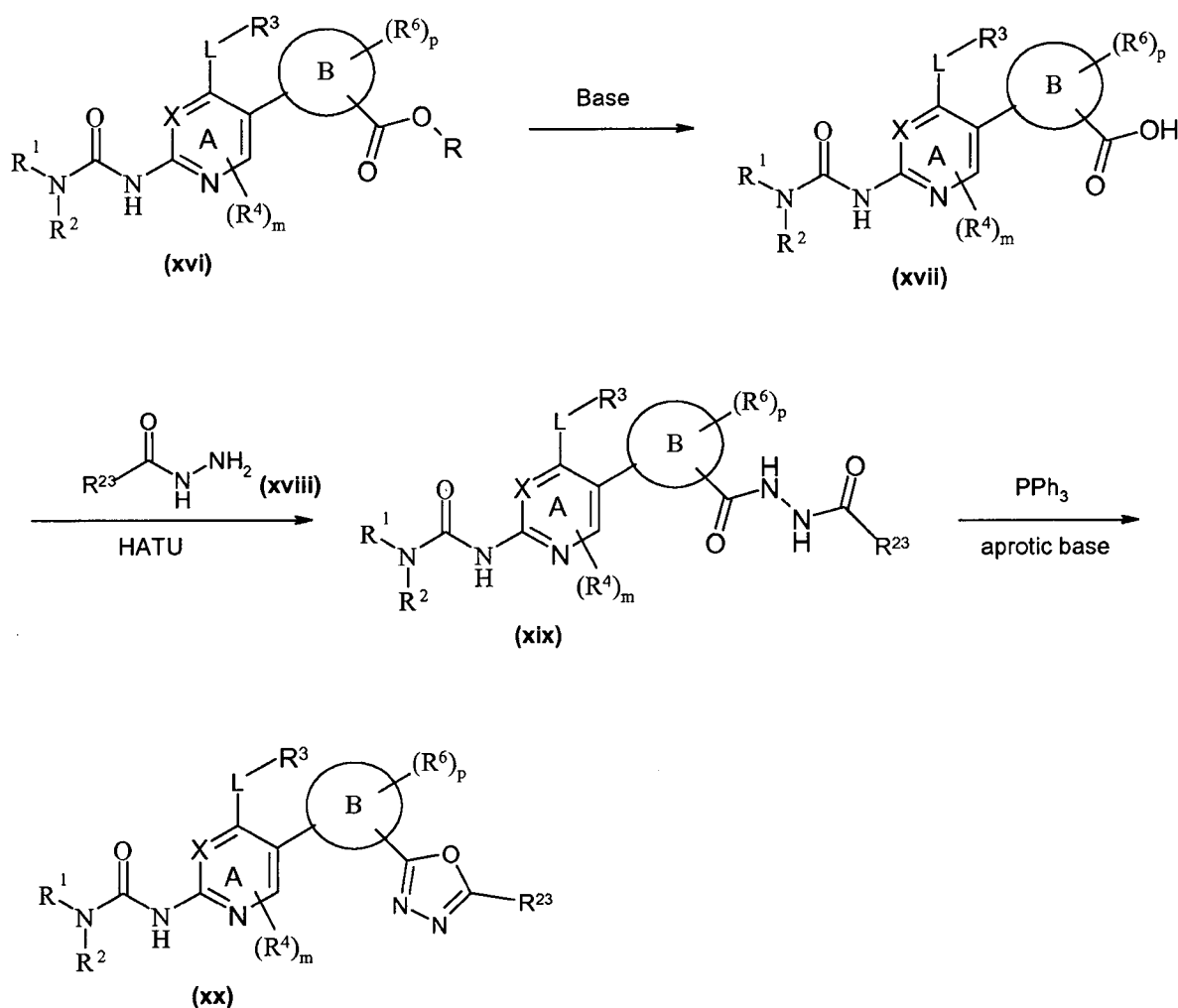
Scheme VI



When R^5 is a 1,3,4-oxadiazolyl group, it can be prepared from an ester derivative (xvi) by treating the ester with a base in to form a carboxylic acid (xvii). The carboxylic acid (xvii) is then coupled to a hydrazide derivative (xviii) in the presence of the amide coupling reagent

HATU to form a dihydrazide derivative (xix). The dihydrazide (xix) is then treated with triphenyl phosphine in an aprotic organic solvent in the presence of an excess amount of an aprotic base to form a compound of the invention in which the R⁵ group is 1,3,4-oxadiazolyl (xx) as shown in Scheme VII. An R⁵ 1,3,4-oxadiazolyl group can be prepared by the reaction
 5 shown in Scheme VII either before or after coupling of ring B to ring A or before or after addition of R³-L-.

Scheme VII

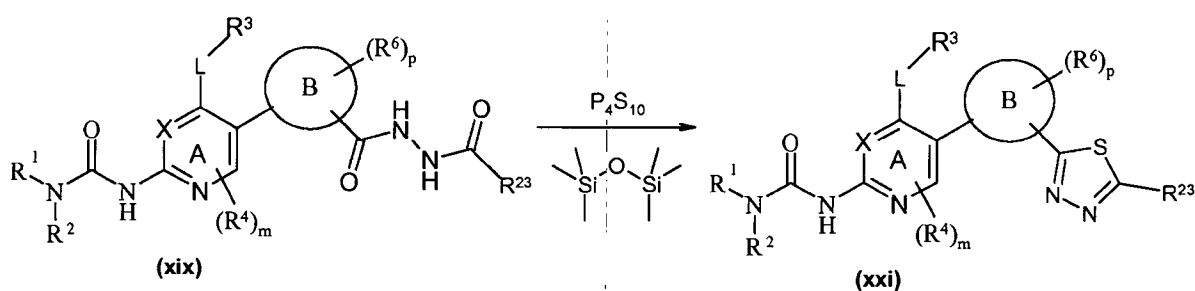


10

When R⁵ is a 1,3,4-thiadiazolyl group, it can be prepared from a dihydrazide derivative (xix) (see Scheme VII for preparation of dihydrazide derivatives). The dihydrazide derivative (xix) is heated with phosphorous pentasulfide and hexamethyldisiloxane in an organic solvent to form a compound of the invention having an R⁵ 1,3,4-thiadiazolyl group
 15 (xxi) as shown in Scheme VIII. An R⁵ 1,3,4-thiadiazolyl group can be prepared by the

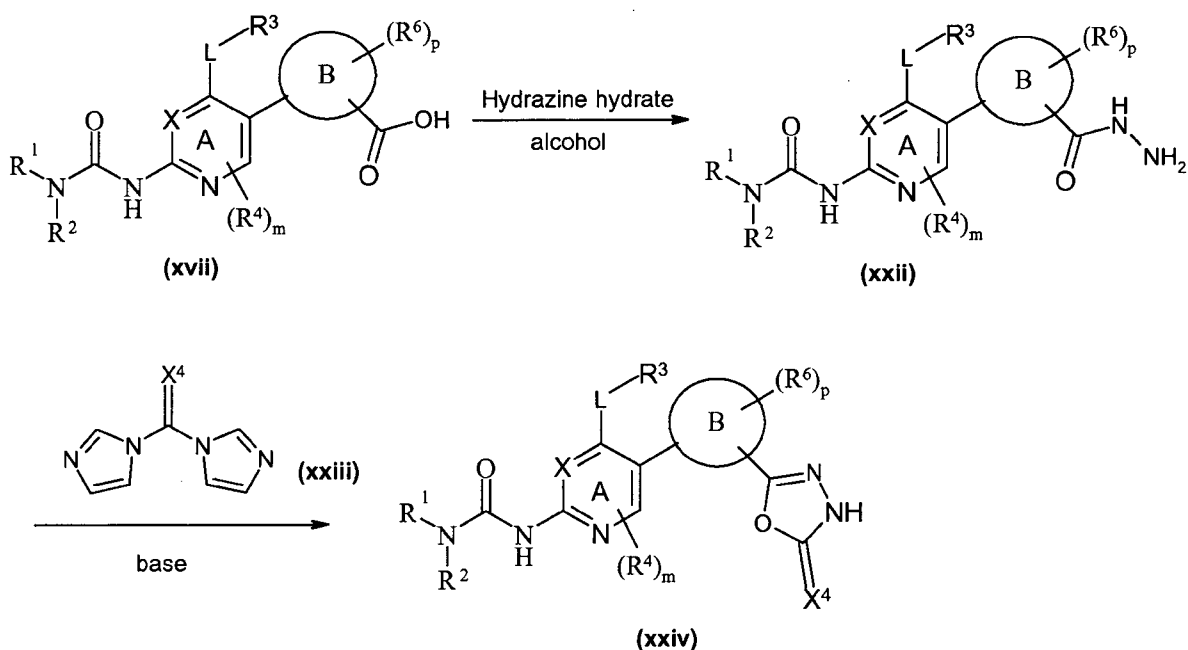
reaction shown in Scheme VIII either before or after coupling of ring B to ring A or before or after addition of $-L-R^3$.

Scheme VIII



When R^5 is a 2-oxo-1,3,4-oxadiazolyl or a 2-thioxo-1,3,4-oxadiazolyl group, it can be prepared from a carboxylic acid (xvii) (see Scheme VII for preparation of the carboxylic acid derivative). The carboxylic acid derivative (xvii) is heated with hydrazine hydrate in an alcohol to form a hydrazide derivative (xxii). The hydrazide derivative (xxii) is then reacted with carbonyl diimidazole or di(1-H-imidazol-2-yl)methanethione (xxiii) in the presence of an aprotic base in an aprotic solvent to form a compound of the invention which has an R^5 2-oxo-1,3,4-oxadiazolyl or a 2-thioxo-1,3,4-oxadiazolyl group (xxiv) as shown in Scheme IX. An R^5 2-oxo-1,3,4-oxadiazolyl or a 2-thioxo-1,3,4-oxadiazolyl group can be prepared by the reaction shown in Scheme IX either before or after coupling of ring B to ring A or before or after addition of $-L-R^3$.

Scheme IX

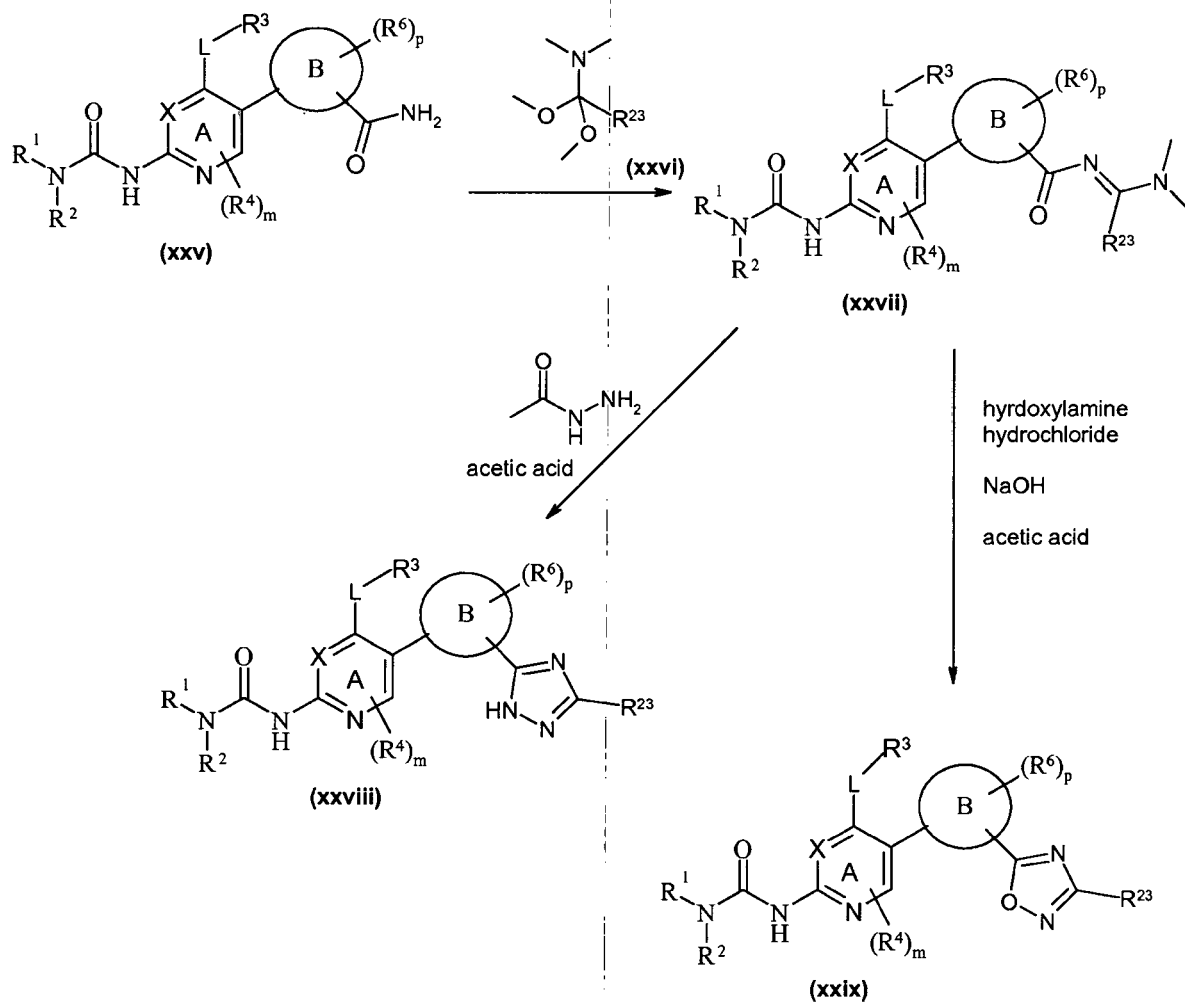


X^4 is O or S.

When R^5 is a 1,2,4-triazolyl group, it can be prepared from an amide derivative (xxv) by heating it in 1-(N,N-dimethylamino)-1,1-dimethoxy-ethane (xxvi) to form compound (xxvii). Compound (xxvii) is then heated with acetohydrazide in acetic acid to form a compound of the invention that has an R^5 1,2,4-triazolyl group (xxviii) as shown in Scheme X. An R^5 1,2,4-triazolyl group can be prepared by the reaction shown in Scheme X either before or after coupling of ring B to ring A or before or after addition of $-L-R^3$.

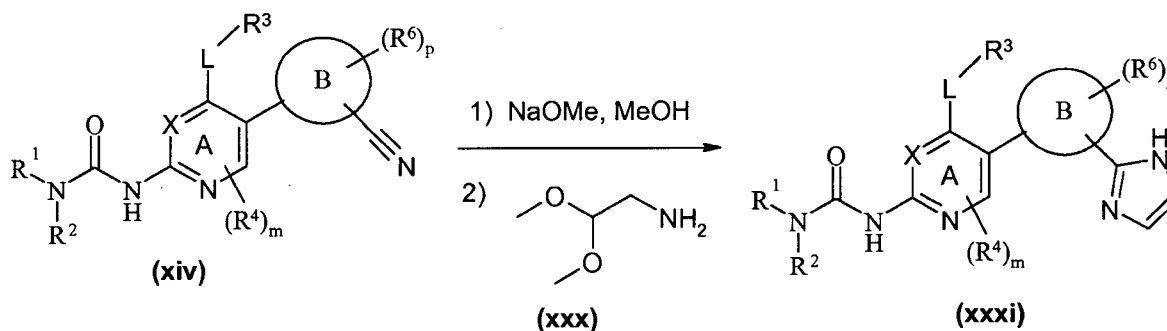
When R^5 is a 1,2,4-oxadiazolyl group, it can be prepared from (xxvii) by heating (xxvii) with hydroxyl amine hydrochloride in a solution of sodium hydroxide in 70% acetic acid in dioxane to form a compound of the invention in which R^5 is a 1,2,4-oxadiazolyl group (xxix) as shown in Scheme X. An R^5 1,2,4-oxadiazolyl group can be prepared by the reaction shown in Scheme X either before or after coupling of ring B to ring A or before or after addition of $-L-R^3$.

Scheme X



When R⁵ is an imidazolyl group, it can be prepared from a cyano derivative (xiv) by stirring the cyano derivative (xiv) at room temperature in a solution of sodium methoxide in methanol for several hours. 1,1-Dimethoxy-2-aminoethane (xxx) is then added to the solution and it is heated to give a compound of the invention in which R⁵ is an imidazolyl group (xxxi) as shown in Scheme XI. An R⁵ imidazolyl group can be prepared by the reaction shown in Scheme XI either before or after coupling of ring B to ring A or before or after addition of -L-R³.

Scheme XI



5 The formation of a pharmaceutically-acceptable salt is within the skill of an ordinary organic chemist using standard techniques.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. The reagents used to introduce such ring substituents are either commercially available or are made by processes known in the art.

Introduction of substituents into a ring may convert one compound of the formula (I) into another compound of the formula (I). Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents, oxidation of substituents, esterification of substituents, amidation of substituents, formation of heteroaryl rings. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of alkoxides, diazotization reactions followed by introduction of thiol group, alcohol group, halogen group. Examples of modifications include; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

The skilled organic chemist will be able to use and adapt the information contained and referenced within the above references, and accompanying Examples therein and also the Examples herein, to obtain necessary starting materials, and products. If not commercially available, the necessary starting materials for the procedures such as those described above may be made by procedures which are selected from standard organic chemical techniques, techniques which are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques which are analogous to the above described procedure or the procedures described

in the examples. It is noted that many of the starting materials for synthetic methods as described above are commercially available and/or widely reported in the scientific literature, or could be made from commercially available compounds using adaptations of processes reported in the scientific literature. The reader is further referred to Advanced Organic
5 Chemistry, 4th Edition, by Jerry March, published by John Wiley & Sons 1992, for general guidance on reaction conditions and reagents.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in compounds. The instances where protection is necessary or desirable are known to those skilled in the art, as are suitable
10 methods for such protection. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991).

Examples of a suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, a
15 silyl group such as trimethylsilyl or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively a silyl group such as
20 trimethylsilyl may be removed, for example, by fluoride or by aqueous acid; or an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for an amino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a
25 methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali
30 metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for

example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine or

5 2-hydroxyethylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic
10 acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or for example, an allyl group which may be removed, for example, by use of a palladium catalyst such as palladium acetate.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art, or they may be removed during a
15 later reaction step or work-up.

When an optically active form of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using an optically active starting material (formed, for example, by asymmetric induction of a suitable reaction step), or by resolution of a racemic form of the compound or intermediate using a standard procedure, or
20 by chromatographic separation of diastereoisomers (when produced). Enzymatic techniques may also be useful for the preparation of optically active compounds and/or intermediates.

Similarly, when a pure regioisomer of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure regioisomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the regioisomers or intermediates using a standard
25 procedure.

Enzyme Potency Testing Methods

E.coli GyrB ATPase Inhibition Activity: Compounds can be tested for inhibition of *E. coli* GyrB ATPase activity using an ammonium molybdate/malachite green-based phosphate detection assay (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100:
30 95-97). Assays can be performed in multiwell plates in 30µl reactions containing: 50 mM Hepes buffer pH 7.5, 75 mM ammonium acetate, 8.0 mM magnesium chloride, 0.5 mM ethylenediaminetetraacetic acid, 5% glycerol, 1 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 200 nM bovine serum albumin, 1.6 µg/ml sheared salmon sperm DNA, 400 pM *E. coli* GyrA, 400 pM *E. coli*

GyrB, 250 μ M ATP, and compound in dimethylsulfoxide. Reactions can be quenched with 30 μ l of ammonium molybdate/malachite green detection reagent containing 1.2 mM malachite green hydrochloride, 8.5 mM ammonium molybdate tetrahydrate, and 1 M hydrochloric acid. Plates can be read in an absorbance plate reader at 650 nm and percent inhibition values are calculated using dimethylsulfoxide (2%)-containing reactions as 0% inhibition and EDTA-containing (2.4 μ M) reactions as 100% inhibition controls. An IC_{50} measurement of compound potency for each compound can be determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

10 *E. coli* Topoisomerase IV ATPase Inhibition Activity: Compounds can be tested for inhibition of *E. coli* topoisomerase IV ATPase activity as described above for *E. coli* GyrB except the 30 μ l reactions contained the following: 20 mM TRIS buffer pH 8, 50 mM ammonium acetate, 8 mM magnesium chloride, 5% glycerol, 5 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 0.005% Brij-35, 5 μ g/ml sheared salmon sperm DNA, 500 pM *E. coli* ParC, 500 pM *E. coli* ParE, 160 μ M ATP, and compound in dimethylsulfoxide. An IC_{50} measurement of compound potency for each compound can be determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

The compound in Example 1 was tested in an assay substantially similar to the assays described above for measuring the inhibition of *E. coli* GyrB ATPase and *E. coli* Topoisomerase IV ATPase and had an IC_{50} values of $<200 \mu$ M in both assays.

20 *S. aureus* GyrB ATPase Inhibition Activity: Compounds may be tested for inhibition of *S. aureus* GyrB ATPase activity using an ammonium molybdate/malachite green-based phosphate detection assay (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Assays can be performed in multiwell plates in 30 μ l reactions containing: 50 mM Hepes buffer pH 7.5, 75 mM ammonium acetate, 8.0 mM magnesium chloride, 0.5 mM ethylenediaminetetraacetic acid, 5% glycerol, 1.0 mM 1,4-Dithio-DL-threitol, 200 nM bovine serum albumin, 1.0 μ g/ml sheared salmon sperm DNA, 250 pM *E. coli* GyrA, 250 pM *S. aureus* GyrB, 250 μ M ATP, and compound in dimethylsulfoxide. Reactions can be quenched with 30 μ l of ammonium molybdate/malachite green detection reagent containing 1.2 mM malachite green hydrochloride, 8.5 mM ammonium molybdate tetrahydrate, and 1 M hydrochloric acid. Plates can be read in an absorbance plate reader at 650 nm and percent

inhibition values can be calculated using dimethylsulfoxide (2%)-containing reactions as 0% inhibition and EDTA-containing (2.4 μ M) reactions as 100% inhibition controls. An IC_{50} measurement of compound potency for each compound can be determined from reactions performed in the presence of 10 different compound concentrations.

- 5 The compound in Example 1 was tested in an assay substantially similar to the assay described above for measuring the inhibition of *S. aureus* GyrB ATPase and was found to have a percent inhibition of *S. aureus* GyrB ATPase at a compound concentration of 1 μ M of 102 %.

10 Bacterial Susceptibility Testing Methods

- Compounds may be tested for antimicrobial activity by susceptibility testing in liquid media. Compounds may be dissolved in dimethylsulfoxide and tested in 10 doubling dilutions in the susceptibility assays. The organisms used in the assay may be grown overnight on suitable agar media and then suspended in a liquid medium appropriate for the growth of the
15 organism. The suspension can be a 0.5 McFarland and a further 1 in 10 dilution can be made into the same liquid medium to prepare the final organism suspension in 100 μ L. Plates can be incubated under appropriate conditions at 37 °C for 24 hrs prior to reading. The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) may be determined as the lowest drug concentration able to reduce growth by 80% or more.

- 20 In an assay comparable to the above, Example 1 had an MIC of 0.2 μ M against *Streptococcus pneumoniae*.

- According to a further feature of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, for use in a method of treatment of
25 the human or animal body by therapy.

 In one embodiment, the invention provides a method of treating a bacterial infection in an animal, such as a human, comprising administering to the animal or human an effective amount of a compound of any one of formulas (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 30 We have found that compounds of the present invention inhibit bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one aspect of the invention the compounds of the invention inhibit bacterial DNA gyrase and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one aspect of the invention, the

25

compounds of the invention inhibit topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial effects. In one aspect of the invention, the compounds of the invention inhibit both DNA gyrase and topoisomerase IV and are therefore of interest for their antibacterial effects. Thus, the compounds of the invention are useful in treating or preventing bacterial infections.

In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter baumannii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter haemolyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter junii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter johnsonii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter lwoffii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Bacteroides bivius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Bacteroides fragilis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Burkholderia cepacia*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Campylobacter jejuni*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydia pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydia urealyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydophila pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Clostridium difficile*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterobacter aerogenes*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterobacter cloacae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterococcus faecalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterococcus faecium*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Escherichia coli*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Gardnerella vaginalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Haemophilus parainfluenzae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial

infection" refers to an infection caused by *Haemophilus influenzae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Helicobacter pylori*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or

5 "bacterial infection" refers to an infection caused by *Legionella pneumophila*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an

10 infection caused by *Moraxella catarrhalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Morganella morganii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Mycoplasma pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. In one aspect of the

15 invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus magnus*. In one aspect of the invention an "infection" or

20 "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus micros*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus anaerobius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by

25 *Peptostreptococcus prevotii*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus tetradius*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus vaginalis*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Proteus mirabilis*. In one aspect of the invention an

30 "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Quinolone-Resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Quinolone-Resistant



Staphylococcus epidermis. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Salmonella typhi*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Salmonella paratyphi*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Salmonella enteritidis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Salmonella typhimurium*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Serratia marcescens*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Staphylococcus epidermidis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Streptococcus agalactiae*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Streptococcus pyogenes*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus epidermis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Clostridium perfringens*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Klebsiella oxytoca*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Neisseria meningitidis*. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Fusobacterium* spp. In one aspect of the invention an “infection” or “bacterial infection” refers to an infection caused by *Peptococcus*

spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Proteus vulgaris*. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Coagulase-negative *Staphylococcus* (including *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, and
5 *Staphylococcus saprophyticus*).

In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Acinetobacter* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Bacteroides* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Burkholderia*
10 spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Campylobacter* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydia* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Chlamydophila* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by
15 *Clostridium* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterobacter* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Enterococcus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Escherichia* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection
20 caused by *Gardnerella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Haemophilus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Helicobacter* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Klebsiella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to
25 an infection caused by *Legionella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Moraxella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Morganella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Mycoplasma* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial
30 infection" refers to an infection caused by *Neisseria* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Peptostreptococcus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Proteus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to

an infection caused by *Pseudomonas* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Salmonella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Serratia* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Staphylococcus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Streptococcus* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Stenotrophomonas* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Ureaplasma* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by aerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by obligate anaerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by facultative anaerobes. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-positive bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-negative bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by gram-variable bacteria. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by atypical respiratory pathogens. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by Enterics. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Shigella* spp. In one aspect of the invention an "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by *Citrobacter*.

In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a gynecological infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a respiratory tract infection (RTI). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a sexually transmitted disease. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to a urinary tract infection. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB). In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute otitis media. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to acute sinusitis. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to an infection caused by drug resistant bacteria. In one aspect of the invention "infection" or "bacterial infection" refers to catheter-related sepsis. In one aspect of the invention

“infection” or “bacterial infection” refers to chancroid. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to chlamydia. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to community-acquired pneumonia (CAP). In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to complicated skin and skin structure infection. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to uncomplicated skin and skin structure infection. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to endocarditis. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to febrile neutropenia. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to gonococcal cervicitis. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to gonococcal urethritis. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to hospital-acquired pneumonia (HAP). In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to osteomyelitis. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to sepsis. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to syphilis. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to ventilator-associated pneumonia. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to intraabdominal infections. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to gonorrhoeae. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to meningitis. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to tetanus. In one aspect of the invention “infection” or “bacterial infection” refers to tuberculosis.

In one embodiment, it is expected that the compounds of the present invention will be useful in treating bacterial infections including, but not limited to community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and Vancomycin-Resistant *Enterococci*.

According to a further feature of the present invention there is provided a method for producing an antibacterial effect in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

3/8

According to a further feature of the invention there is provided a method for inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is provided a method of treating a bacterial infection in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is provided a method of treating a bacterial infection selected from community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and Vancomycin-Resistant *Enterococci* in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

A further feature of the present invention is a compound of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof for use as a medicament. Suitably the medicament is an antibacterial agent.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of

a medicament for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of
5 a medicament for use in the treatment of a bacterial infection selected from community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and
10 Vancomycin-Resistant Enterococci in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as a human being.

15 According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a
20 bacterial infection in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a bacterial infection selected from community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute
25 sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and Vancomycin-Resistant Enterococci in a warm-blooded animal such as a human being.

30 In order to use a compound of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, (hereinafter in this section relating to pharmaceutical composition "a compound of this invention") for the therapeutic (including prophylactic) treatment of mammals including



humans, in particular in treating infection, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a
5 pharmaceutically-acceptable salt thereof, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in producing an anti-bacterial effect in an warm-blooded animal,
10 such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and / or topoisomerase IV in
15 an warm-blooded animal, such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in the treatment of a bacterial infection in an warm-blooded
20 animal, such as a human being.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier for use in the treatment of a bacterial infection selected from community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin & skin structure infections, acute
25 exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis and
30 Vancomycin-Resistant Enterococci in an warm-blooded animal, such as a human being.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments,

gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more coloring, sweetening, flavoring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxyethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or

condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavoring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavoring and/or coloring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable

solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurized aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing
5 finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial
10 Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent
15 compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial
20 Board), Pergamon Press 1990.

The compounds of the invention described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Where the
25 administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the beneficial effect of the combination. Suitable classes and substances may be selected from one or more of the following:

i) other antibacterial agents for example macrolides e.g. erythromycin, azithromycin or clarithromycin; quinolones e.g. ciprofloxacin or levofloxacin; β -lactams e.g. penicillins e.g.
30 amoxicillin or piperacillin; cephalosporins e.g. ceftriaxone or ceftazidime; carbapenems, e.g. meropenem or imipenem etc; aminoglycosides e.g. gentamicin or tobramycin; or oxazolidinones; and/or

ii) anti-infective agents for example, an antifungal triazole e.g. or amphotericin; and/or

iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or

iv) efflux pump inhibitors.

Therefore, in a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a chemotherapeutic agent selected from:

i) one or more additional antibacterial agents; and/or

ii) one or more anti-infective agents; and/or

iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or

iv) one or more efflux pump inhibitors.

In another embodiment, the invention relates to a method of treating a bacterial infection in an animal, such as a human, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a chemotherapeutic agent selected from:

i) one or more additional antibacterial agents; and/or

ii) one or more anti-infective agents; and/or

iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or

iv) one or more efflux pump inhibitors.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration, the severity of the illness being treated, and whether or not an additional chemotherapeutic agent is administered in combination with a compound of the invention. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, the severity of the illness being treated, and whether or not an additional chemotherapeutic agent is administered in combination with a compound of the invention. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

As noted above, one embodiment of the present invention is directed to treating or preventing diseases caused by bacterial infections, wherein the bacteria comprise a GyrB ATPase or topoisomerase IV ATPase enzyme. "Treating a subject with a disease caused by a bacterial infection" includes achieving, partially or substantially, one or more of the following: the reducing or amelioration of the progression, severity and/or duration of the infection, arresting the spread of an infection, ameliorating or improving a clinical symptom or indicator associated with a the infection (such as tissue or serum components), and preventing the reoccurrence of the infection.

As used herein, the terms "preventing a bacterial infection" refer to the reduction in the risk of acquiring the infection, or the reduction or inhibition of the recurrence of the infection. In a preferred embodiment, a compound of the invention is administered as a preventative measure to a patient, preferably a human, before a surgical procedure is preformed on the patient to prevent infection.

As used herein, the term "effective amount" refers to an amount of a compound of this invention for treating or preventing a bacterial infection is an amount which is sufficient to prevent the onset of an infection, reduce or ameliorate the severity, duration, or progression, of an infection, prevent the advancement of an infection, cause the regression of an infection, prevent the recurrence, development, onset or progression of a symptom associated with an infection, or enhance or improve the prophylactic or therapeutic effect(s) of another therapy.

In addition to its use in therapeutic medicine, compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts, are also useful as pharmacological tools in the development and standardization of *in-vitro* and *in-vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of DNA gyrase and / or topoisomerase IV in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In the above other, pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and particular embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Example

The invention is now illustrated but not limited by the following Example in which unless otherwise stated :-

- (i) evaporations were carried out by rotary evaporation in-vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;

(ii) operations were generally carried out at ambient temperature, that is typically in the range 18-26 °C and without exclusion of air unless otherwise stated, or unless the skilled person would otherwise work under an inert atmosphere;

(iii) column chromatography (by the flash procedure) was used to purify compounds and was performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) unless otherwise stated;

(iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable; the structure of the end-products of the invention were generally confirmed by NMR and mass spectral techniques; proton magnetic resonance spectra is quoted and was generally determined in DMSO-d₆ unless otherwise stated using a Bruker DRX-300 spectrometer operating at a field strength of 300 MHz. Chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane as an internal standard (δ scale) and peak multiplicities are shown thus: s, singlet; d, doublet; AB or dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplets; dm, doublet of multiplets; t, triplet, m, multiplet; br, broad; fast-atom bombardment (FAB) mass spectral data were generally obtained using a Platform spectrometer (supplied by Micromass) run in electrospray and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected or using Agilent 1100series LC/MSD equipped with Sedex 75ELSD, run in atmospheric pressure chemical ionisation mode and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected; mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported;

(vi) each intermediate was purified to the standard required for the subsequent stage and was characterised in sufficient detail to confirm that the assigned structure was correct; purity was assessed by high pressure liquid chromatography, thin layer chromatography, or NMR and identity was determined by infra-red spectroscopy (IR), mass spectroscopy or NMR spectroscopy as appropriate;

(vii) the following abbreviations may be used:

ACN is acetonitrile;

CDCl₃ is deuterated chloroform;

DBU is 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene;

DCM is dichloromethane;

DIEA is diisopropyl ethylamine;

DMF is *N,N*-dimethylformamide;

DMSO is dimethylsulfoxide;

EDC is 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide;

EtOAc is ethyl acetate;

5 EtOH is ethanol;

HATU is *N*-[(dimethylamino)-1*H*,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-1-

ylmethylene]-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate *N*-oxide;

HOBT is 1-hydroxybenzotriazole;

MeOH is methanol;

10 MS is mass spectroscopy;

RT or *rt* is room temperature;

SM is starting material;

TFA is trifluoroacetic acid;

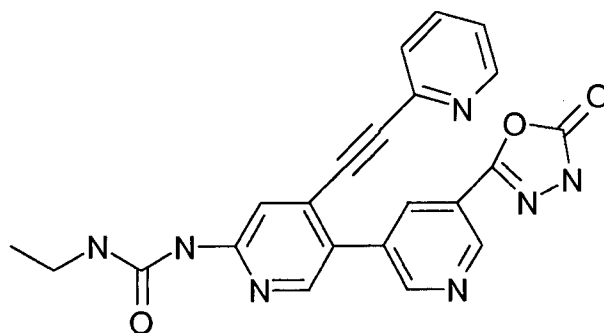
TFAA is trifluoroacetic anhydride;

15 THF is tetrahydrofuran; and

(viii) temperatures are quoted as °C.

Example 1

1-ethyl-3-(5'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(pyridin-2-ylethynyl)-3,3'-bipyridin-6-yl)urea



A mixture of (1-(4-bromo-5'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3,3'-bipyridin-6-yl)-3-ethylurea (Intermediate 1, 62 mg, 0.15 mmol), 2-ethynylpyridine (15.78 mg, 0.15 mmol), copper(I) iodide (1.457 mg, 7.65 μmol), triethylamine (0.064 mL, 0.46 mmol), and
25 dichlorobis (triphenylphosphine)palladium(II) (5.37 mg, 7.65 μmol) was suspended in acetonitrile (5 mL) and heated for 6 hours in a microwave. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through celite and the filtrate was concentrated under reduced

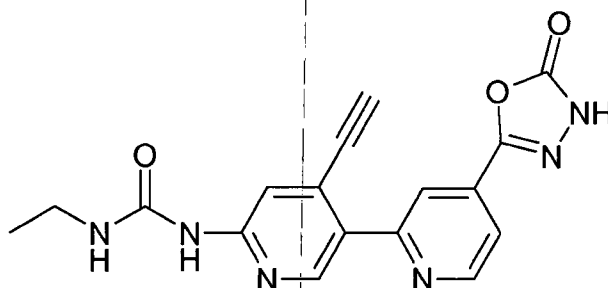
pressure. Purification by column chromatography (silica, eluted with Hex/EtOAc) to give the desired product (28 mg).

MS (ESP): 428 (MH^+) for $C_{22}H_{17}N_7O_3$.

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11(t, 3H); 3.21 (q, 2H); 7.43 (t, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.62 (t, 1H);
5 7.83 (t, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 9.0 (s, 2H); 9.49 (s, 1H);
12.80 (br, 1H).

Example 2

1-Ethyl-3-(4-ethynyl-5'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3,3'-bipyridin-6-yl)
10 urea



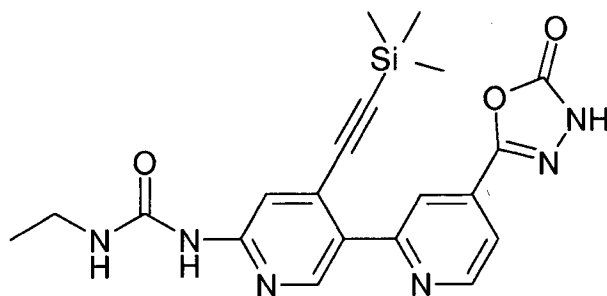
1-Ethyl-3-(5'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-((trimethylsilyl)ethynyl)-3,3'-
bipyridin-6-yl)urea (Example 3, 84mg, 0.20 mmol) was suspended in methanol (5ml). NaOH
(2 ml, 2.00 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2hrs.
15 Aqueous HCl solution(2N) was added until the pH reached 6.5. DCM(10ml) was added and
the organic layer was separated, washed with brine and dried over $MgSO_4$, then filtered and
concentrated to a volume of 2 mL. Hexanes were added and the resulting precipitate was
filtered and washed with DCM, collected as the desired product (25mg).

MS (ESP) 351 (MH^+) for $C_{17}H_{14}N_6O_3$

20 ^1H -NMR (DMSO- d_6): 1.10 (t, 3H); 3.20 (m, 2H); 4.66 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.78 (s, 1H);
8.34 (m, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.92 (d, 1H); 8.98 (d, 1H); 9.43 (s, 1H); 12.84 (br, 1H) ppm

Example 3

1-Ethyl-3-(5'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-((trimethylsilyl) ethynyl)-3,3'-
25 bipyridin-6-yl) urea



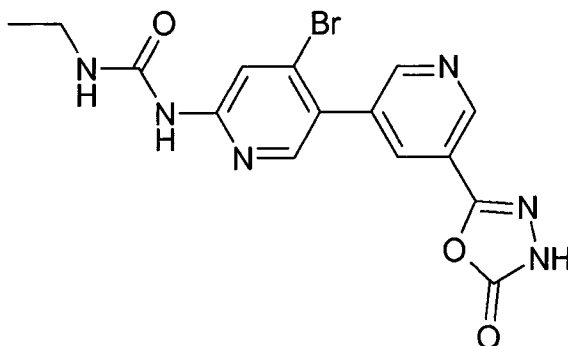
1-(4-Bromo-5'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3,3'-bipyridin-6-yl)-3-ethylurea (Intermediate 1, 400mg, 0.99 mmol), ethynyltrimethylsilane (116 mg, 1.18 mmol), copper(I) iodide (18.80 mg, 0.10 mmol), Et₃N (0.550 mL, 3.95 mmol), and Pd(PPh₃)₄ (57.1 mg, 0.05 mmol) were combined in anhydrous DMF (10 mL) and heated at 80 °C for 4 hours. After cooling down to room temperature, the crude sample was filtered through celite and the filtrate was concentrated and purified by column chromatography on silica gel (Hex/EtOAc) to give the title compound (160mg).

MS (ESP) 423 (MH⁺) for C₂₀H₂₂N₆O₃Si

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.12 (s, 9H); 1.10 (t, 3H); 3.20 (m, 2H); 7.57 (m, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.92 (d, 1H); 8.99 (d, 1H); 9.41 (s, 1H); 12.86 (s, 1H) ppm

Intermediate 1

1-(4-bromo-5'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3,3'-bipyridin-6-yl)-3-ethylurea



15

A mixture of (1-(4-bromo-5'-(hydrazinecarbonyl)-3,3'-bipyridin-6-yl)-3-ethylurea (Intermediate 2, 60 mg, 0.16 mmol), 1,1'-carbonylbis(1H-imidazole) (34.4mg, 0.21mmol) and diisopropylethylamine (0.041 ml, 0.24 mmol) in DMF (3ml) was heated at 50 °C for 4 hours and then cooled down to room temperature. The crude residue was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (silica, 5% methanol in dichloromethane) to give the desired product as a solid (62 mg).

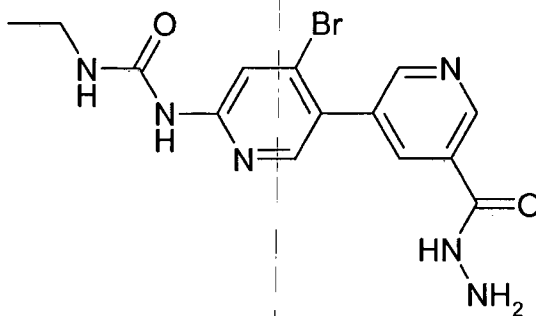
20

MS (ESP): 407 (MH^+) for $C_{15}H_{13}BrN_6O_3$.

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 3.19 (t, 2H); 7.48 (t, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.23 (t, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.80 (d, 1H); 9.0 (d, 1H); 9.45 (s, 1H).

5 Intermediate 2

1-(4-bromo-5'-(hydrazinecarbonyl)-3,3'-bipyridin-6-yl)-3-ethylurea



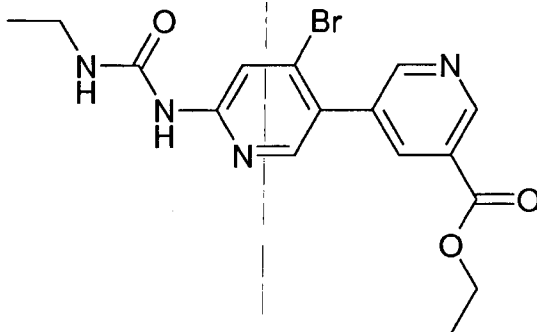
10 Ethyl 4'-bromo-6'-(3-ethylureido)-3,3'-bipyridine-5-carboxylate (Intermediate 3, 1.32 g, 2.85 mmol) and hydrazine hydrate (1.416 ml, 28.53 mmol) were mixed in ethanol (20 ml), heated at 80 °C for 2 d, and then cooled down to room temperature. The resulting residue was diluted with ethyl acetate. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with ethyl acetate (920 mg).

MS (ESP): 381 (MH^+) for $C_{14}H_{15}BrN_6O_2$

15 ^1H -NMR (DMSO- d_6): 1.08 (t, 3H); 3.17 (q, 2H); 3.58 (br, 2H); 7.43 (t, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.27 (s, 2H); 8.85 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 9.43 (s, 1H); 11.15 (br, 1H).

Intermediate 3

ethyl 4'-bromo-6'-(3-ethylureido)-3,3'-bipyridine-5-carboxylate



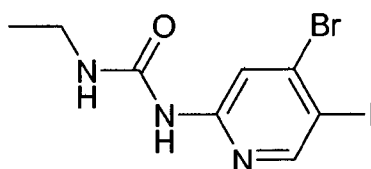
A mixture of 1-(4-bromo-5-iodopyridin-2-yl)-3-ethylurea (Intermediate 4, 1.33 g, 3.59 mmol), ethyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinate (1.049 g, 3.59 mmol), palladium-tetrakis(triphenylphosphine) (0.415 g, 0.36 mmol) and K_2CO_3 (0.745 g, 5.39 mmol) was suspended in a mixture of DMF (10 mL) and water (1.000 mL). The suspension was degassed and purged with nitrogen and heated at 100 °C for 1.5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel gave the desired product (1.32 g).

MS (ESP): 395 (MH^+) for $C_{16}H_{17}BrN_4O_3$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): 1.29 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 3.45 (q, 2H); 4.47 (q, 2H); 7.30 (br, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.38 (t, 1H); 8.84 (2s, 2xH); 9.29 (s, 1H).

Intermediate 4

1-(4-bromo-5-iodopyridin-2-yl)-3-ethylurea



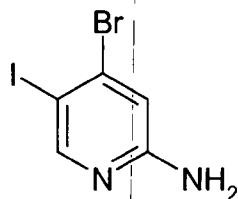
A solution of 4-bromo-5-iodopyridin-2-amine (Intermediate 5, 3.2g, 10.71 mmol) in dry chloroform (15 mL), was treated with isocyanatoethane (2.52 mL, 32.12 mmol) and the reaction mixture was heated to reflux for 24h. The reaction mixture was cooled to room temperature and hexane was added. The desired product was formed a precipitate which was collected by filtration (yield: 3.14 g).

MS (ESP⁺): 371 (MH^+) for $C_8H_9BrIN_3O$.

^1H -NMR ($DMSO-d_6$): 1.06 (t, 3H); 3.32 (q, 2H); 7.24 (br, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 9.31 (s, 1H).

Intermediate 5

4-bromo-5-iodopyridin-2-amine



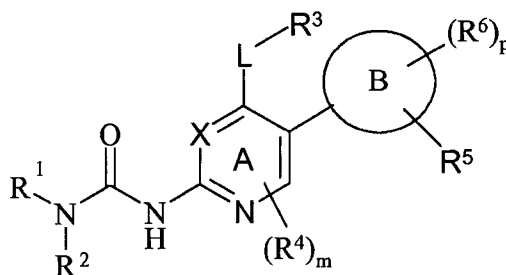
To a solution of 4-bromopyridin-2-amine (2.5 g, 14.45 mmol) in DMF (6 mL)/chloroform (20 mL), 1-iodopyrrolidine-2,5-dione (6.50 g, 28.90 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 45 °C for 2 d. The chloroform was removed under reduced pressure and the remaining solution was poured into water (15 mL) and extracted with EtOAc (15 mL x 3). The organic phase was concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica, eluted with Hex/EtOAc) provided the title compound (3.2 g).

MS (ESP): 298(MH⁺) for C₅H₄BrIN₂.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 4.51 (br, 2H); 6.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H).

Claims

1. A compound of formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

X is N, CH or CR⁴;

L is a C₁₋₆alkylene, -CH=CH-(C₁₋₄alkylene), or -C≡C-(C₁₋₄alkylene), wherein when **L** is -CH=CH-(C₁₋₄alkylene) or -C≡C-(C₁₋₄alkylene), the double or the triple bond is the point of attachment to Ring A;

R¹ is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl or C₃₋₆cycloalkyl; wherein **R¹** may be optionally substituted on carbon by one or more R⁷;

R² is selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl may be optionally substituted by one or more groups independently selected from halo, cyano, hydroxy, nitro and amino;

or **R¹** and **R²** together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclyl; wherein said heterocyclyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R⁸; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁹;

R³ is hydrogen, a C₁₋₆alkyl, an (C₁₋₆alkyl)₃silyl, a C₃₋₁₄carbocyclyl or a heterocyclyl; wherein **R³** may be optionally substituted on one or more carbon atoms by one or more R¹⁰; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹¹;

R⁴, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, mercapto, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy,

N-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, and C₁₋₆alkylsulfanyl; wherein R⁴, for each occurrence, is independently optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹²;

R⁵ is hydrogen or a heterocyclyl; wherein the heterocyclyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with an =O, =S, or one or more R¹⁴; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁷;

R⁶, for each occurrence, is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, mercapto, sulphamoyl, =O, =S, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkylS(O)_a- wherein a is 0, 1 or 2, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, C₃₋₁₄carbocyclyl and heterocyclyl; wherein R⁶, for each occurrence, is independently optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁶; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹³;

m is 0 or 1;

p is 0, 1, 2, or 3;

Ring B is C₃₋₁₄carbocyclyl or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups;

R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹², R¹⁴ and R¹⁶ are substituents on carbon which, for each occurrence, are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a- wherein a is 0, 1 or 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, -L²-C₃₋₆carbocyclyl or -L²-

heterocyclyl; wherein R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{14} and R^{16} independently of each other may be optionally substituted on one or more carbon by one or more R^{19} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{20} ; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that

5 nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups;

L^2 is a direct bond, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{18})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{18})- or -N(R^{18})SO₂-; wherein R^{18} , for each occurrence, is independently hydrogen or C₁₋₄alkyl and p is 0-2;

10 R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , and R^{20} , for each occurrence, are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , and R^{20} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{23} ; and

15 R^{19} and R^{23} , for each occurrence, are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, N-methyl-N-ethylamino, acetylamino, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl,

20 N-methyl-N-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N-methylsulphamoyl, N-ethylsulphamoyl, N,N-dimethylsulphamoyl, N,N-diethylsulphamoyl or N-methyl-N-ethylsulphamoyl.

2. The compound of Claim 1, wherein X is CH.

25

3. The compound of Claim 1, wherein X is N.

4. The compound of Claim 1, 2, or 3, wherein L is -C≡C-(C₁₋₄alkylene).

30 5. The compound of Claim 1, 2, or 3, wherein L is -C=C-(C₁₋₄alkylene).

6. The compound of Claim 1, 2, or 3, wherein L is a C₁₋₆alkylene.

7. The compound of any one of Claims 1-6, wherein ring B is a 5- or 6-membered heteroaryl, wherein if said heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁵; and wherein if said heteroaryl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups.

8. The compound of any one of the preceding claims, wherein ring B is pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein each =N- of pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, or thiazolyl may be independently optionally substituted with one oxo group; and wherein the -S- moiety of the thiazolyl may be optionally by one or two oxo groups.

9. The compound of any one of Claims 1-6, wherein ring B is a bicyclic heterocyclyl, wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups.

10. The compound of Claim 9, wherein ring B is a quinoxaliny or 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione, wherein each -NH- moiety of 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione may be independently optionally substituted by a group selected from R¹⁵; and wherein each =N- of quinoxaliny or 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione may be independently optionally substituted with one oxo group; and wherein wherein the -S- moiety of the 5,6-dihydro[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4,7-dione may be optionally by one or two oxo groups.

11. The compound of any one of the preceding claims, wherein R¹ is a C₁₋₆alkyl.

12. The compound of Claim 11, wherein R¹ is ethyl.

13. The compound of any one of the preceding claims, wherein R² is hydrogen.

14. The compound of any one of the preceding claims, wherein R³ is a 5- or 6-membered heteroaryl; wherein the heteroaryl may be optionally substituted on one or more carbon atoms

by one or more R¹⁰; and wherein if said heteroaryl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heteroaryl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹¹.

5

15. The compound of Claim 14, wherein R³ is pyridinyl.

16. The compound of any one of Claims 1-13, wherein R³ is hydrogen.

10 17. The compound of any one of Claims 1-13, wherein R³ is trimethylsilyl.

18. The compound of any one of the preceding claims, wherein R⁵ is a five membered aromatic heterocyclyl; wherein the heterocyclyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁴; and wherein if said heterocyclyl contains an =N- or a -S- moiety that nitrogen may be optionally substituted by one oxo group and that sulfur may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁷.

19. The compound of Claim 18, wherein R⁵ is selected from the group consisting of 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, morpholinyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, and 1H-1,2,4-triazolyl, wherein the 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, morpholinyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, and 1H-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted on one or more carbon atoms with one or more R¹⁴; and wherein the =N- moiety of 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, 4,5-dihydro-oxazolyl, and 1H-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted with one oxo group and the -S- moiety of 1,3,4-thiadiazolyl or the 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, may be optionally substituted by one or two oxo groups; and wherein the -NH- moiety of the 1H-tetrazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-1,2,3,5-oxathiadiazolyl, 1H-imidazolyl, morpholinyl, or the 1H-1,2,4-triazolyl may be optionally substituted by a group selected from R¹⁷.

20. The compound of Claim 18 or 19, wherein R^{14} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl or hydroxy.
21. The compound of Claim 18, 19 or 20, wherein R^{17} is a C_{1-4} alkyl.
22. The compound of Claim 18, wherein R5 is 5-hydroxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl.
23. The compound of any one of the preceding claims wherein m is 0.
24. The compound of any one of the preceding claims wherein p is 0.
25. The compound of any one of the preceding claims wherein p is 1.
26. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.
27. A method of inhibiting bacterial DNA gyrase and/or bacterial topoisomerase IV in a warm-blooded animal in need of such treatment, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
28. A method of producing an antibacterial effect in a warm-blooded animal in need of such treatment, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
29. A method of treating a bacterial infection in a warm-blooded animal in need thereof, comprising administering to the animal an effective amount of a compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
30. The method of Claim 29, wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media,

catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections and infections caused by drug resistant bacteria such as Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and Vancomycin-Resistant *Enterococci*.

5

31. The method of any one of Claims 27 through 30, wherein the warm-blooded animal is a human.

10

32. The use of a compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use in the production of an antibacterial effect in a warm-blooded animal.

15

33. The use of a compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and/or topoisomerase IV in a warm-blooded animal.

20

34. The use of a compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for use the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal.

25

35. The use of Claim 34, wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections, Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and Vancomycin-Resistant *Enterococci*.

30

36. The use of any one of Claims 32 through 35, wherein the warm-blooded animal is a human.

37. A compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal.

38. A compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in inhibition of bacterial DNA gyrase and/or topoisomerase IV in a warm-blooded animal.

5 39. A compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal.

40. A compound of any one of Claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of community-acquired pneumoniae, hospital-acquired pneumoniae, skin and skin structure infections, acute exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, acute otitis media, catheter-related sepsis, febrile neutropenia, osteomyelitis, endocarditis, urinary tract infections, Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* or Vancomycin-Resistant Enterococci.

10

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/050622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D413/14 A61K31/435 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal; WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 86/03941 A (UNION CARBIDE CORP [US]) 17 July 1986 (1986-07-17) claim 1	1-40
Y	WO 02/060879 A (VERTEX PHARMA [US]; GRILLOT ANNE-LAURE [US]; CHARIFSON PAUL [US]; STAM) 8 August 2002 (2002-08-08) claim 1	1-40
Y	WO 2006/092599 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; GRAVE) 8 September 2006 (2006-09-08) claim 1	1-40
P,X	WO 2008/068470 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREGORY STEVEN I) 12 June 2008 (2008-06-12) claim 1	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2009

Date of mailing of the international search report

31/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/050622

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 8603941	A	17-07-1986	AU	599313 B2	19-07-1990
			AU	5300686 A	29-07-1986
			BR	8507149 A	31-03-1987
			CN	85109721 A	15-07-1987
			DK	408286 A	17-10-1986
			EP	0211004 A1	25-02-1987
			FI	863490 A	28-08-1986
			GR	853141 A1	25-04-1986
			HU	43033 A2	28-09-1987
			JP	62501418 T	11-06-1987
			NO	863463 A	27-10-1986
			NZ	214755 A	26-04-1990
			OA	8537 A	30-09-1988
			PL	257207 A1	19-10-1987
			PT	81768 A	02-01-1986
			US	5135953 A	04-08-1992
			US	5420163 A	30-05-1995
WO 02060879	A	08-08-2002	AR	054963 A1	01-08-2007
			AT	375983 T	15-11-2007
			BR	0116216 A	17-08-2004
			CA	2433197 A1	08-08-2002
			CN	1481368 A	10-03-2004
			DE	60131015 T2	10-07-2008
			DK	1341769 T3	28-01-2008
			EP	1341769 A2	10-09-2003
			ES	2294046 T3	01-04-2008
			HK	1061851 A1	17-11-2006
			HU	0303494 A2	28-01-2004
			JP	2004518684 T	24-06-2004
			JP	2009102449 A	14-05-2009
			MX	PA03005298 A	06-10-2003
			NO	20032668 A	12-06-2003
			NZ	526241 A	26-01-2007
			PL	362691 A1	02-11-2004
			PT	1341769 E	31-12-2007
WO 2006092599	A	08-09-2006	CN	101171247 A	30-04-2008
			EP	1861393 A2	05-12-2007
			JP	2008531671 T	14-08-2008
			US	2008269214 A1	30-10-2008
WO 2008068470	A	12-06-2008	AR	064130 A1	11-03-2009
			CL	34702007 A1	22-08-2008
			US	2008132546 A1	05-06-2008
			UY	30759 A1	31-07-2008

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
10 de Diciembre de 2009 (10.12.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/147440 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 413/14 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/345 (2006.01)

(74) Mandatario: ASTRAZENECA INTELLECTUAL
PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje
(SE).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2009/050622

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(22) Fecha de presentación internacional:
4 de Junio de 2009 (04.06.2009)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
61/058,728 4 de Junio de 2008 (04.06.2008) US
61/154,093 20 de Febrero de 2009 (20.02.2009) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo MG,
US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85
Södertälje (SE).

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (sólo para MG): ASTRAZENECA UK
LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater
London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

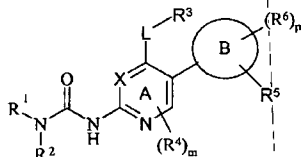
Publicada:

(75) Inventores/solicitantes (sólo US): SHERER, Brian
[US/US]; AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451 (US). ZHOU, Fei [CA/US];
AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451 (US).

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title : HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

(54) Título: DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DE LA UREA Y SUS MÉTODOS DE EMPLEO



(57) Abstract: Chemical Compounds Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are described. Processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, their use as medicaments and their use in the treatment of bacterial infections are also described.

(57) Resumen: Se describen compuestos químicos, compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen también procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, su uso como medicamentos y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

WO 2009/147440 A1

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DE LA UREA Y SUS MÉTODOS DE EMPLEO**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que presentan actividad antibacteriana, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo, a su uso como medicamentos y a su uso en la fabricación de medicamentos para emplear en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente como los seres humanos. En particular, esta invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente, tales como los seres humanos, más particularmente al uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para emplear en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente, tales como los seres humanos.

Antecedentes de la invención

La comunidad microbiológica internacional continúa manifestando una gran preocupación por que la evolución de la resistencia antibiótica pueda llegar a producir cepas contra las cuales los agentes antibacterianos disponibles en la actualidad resulten ineficaces. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos Gram positivos o Gram negativos. Los compuestos antibióticos con actividad eficaz contra patógenos tanto Gram positivos como Gram negativos se consideran generalmente compuestos con un amplio espectro de actividad. Los compuestos de la presente invención se consideran eficaces contra patógenos tanto Gram positivos como ciertos patógenos Gram negativos.

Los patógenos Gram positivos, por ejemplo, estafilococos, enterococos, estreptococos y micobacterias, son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que, una vez establecidas, resultan difíciles de tratar y erradicar del entorno hospitalario. Los ejemplos de tales cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente.

El antibiótico clínicamente eficaz preferido para el tratamiento en última instancia de dichos patógenos Gram positivos resistentes es la vancomicina. La vancomicina es un glicopéptido y se asocia con diferentes toxicidades, incluida la nefrotoxicidad. Además, cabe destacar que se está comenzando a detectar resistencia antibacteriana a la vancomicina y a otros glicopéptidos. Esta resistencia aumenta a un ritmo estable, lo cual hace que estos

agentes resulten cada vez menos eficaces en el tratamiento de los patógenos Gram positivos. Recientemente se ha detectado una resistencia creciente frente a determinados agentes, como β -lactamas, quinolonas y macrólidos utilizados para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, provocadas también por cierto tipo de cepas Gram negativas, incluidas

5 *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

Por consiguiente, para contrarrestar la amenaza que supone el aumento de organismos resistentes a múltiples fármacos, se siguen requiriendo desarrollar nuevos antibióticos, en particular unos que presenten un mecanismo de acción novedoso y/o que contengan nuevos grupos farmacofóricos.

10 La ácido desoxiribunocleico (ADN) girasa es un miembro de la familia de tipo II de topoisomerasas que controlan el estado topológico del ADN en las células (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413). Las topoisomerasas de tipo II utilizan la energía libre de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) para alterar la topología del ADN, introduciendo roturas temporales de la hebra doble del ADN, catalizando el pasaje de la hélice

15 por la rotura y sellando nuevamente el ADN. La ADN girasa es una enzima esencial y conservada en bacterias, y es única entre las topoisomerasas por su capacidad para introducir superenrollamientos negativos en el ADN. La enzima se compone de dos subunidades, codificadas por *gyrA* y *gyrB*, que forman un complejo tetramérico A_2B_2 . La subunidad A de la girasa (GyrA) está involucrada en la rotura y el resellado del ADN, y contiene un residuo de

20 tirosina conservado que forma el enlace covalente transitorio al ADN durante el pasaje de la hélice. La subunidad B (GyrB) cataliza la hidrólisis de ATP e interacciona con la subunidad A para trasladar la energía libre de la hidrólisis al cambio conformacional en la enzima que permite el pasaje de la hélice y el resellado del ADN.

Otra topoisomerasa de tipo II esencial y conservada en las bacterias, llamada

25 topoisomerasa IV, es responsable principalmente de la separación de los cromosomas bacterianos circulares cerrados ligados que se producen en la replicación. Esta enzima está estrechamente vinculada con la ADN girasa y presenta una estructura tetramérica similar constituida por subunidades homólogas a Gyr A y Gyr B. La identidad de secuencias global entre la girasa y la topoisomerasa IV en las diferentes especies bacterianas es alta. Por lo

30 tanto, los compuestos que tienen como blanco de acción las topoisomerasas bacterianas de tipo II tienen el potencial de inhibir dos blancos en las células, la ADN girasa y la topoisomerasa IV, como es el caso de los agentes antibacterianos quinolónicos existentes (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109).

3

La ADN girasa es un blanco confirmado de agentes antibacterianos, incluidas las quinolonas y las coumarinas. Las quinolonas (p. ej., ciprofloxacina) son agentes antibacterianos de amplio espectro que inhiben la ruptura del ADN y la actividad de reagrupamiento de la enzima, y atrapan la subunidad GyrA acomplejada covalentemente con ADN (Drlica, K., y X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392). Los miembros de esta clase de agentes antibacterianos inhiben también la topoisomerasa IV y, como resultado, el blanco primario de estos compuestos varía de especie en especie. Aunque las quinolonas son buenos agentes antibacterianos, la resistencia generada principalmente por mutaciones en el blanco de acción (ADN girasa y topoisomerasa IV) se está convirtiendo en un problema creciente en varios organismos, incluidos *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (Hooper, D. C., 2002, The Lancet Infectious Diseases 2: 530-538). Además, las quinolonas, como clase química, presentan efectos secundarios tóxicos, incluida la artropatía, lo cual impide su uso en niños (Lipsky, B. A. y Baker, C. A., 1999, Clin. Infect. Dis. 28: 352-364). Además, se ha planteado el potencial de cardiotoxicidad, según se predice por prolongación del intervalo QT_c, como inquietud en materia de toxicidad para las quinolonas.

Existen varios inhibidores naturales de la ADN girasa que compiten con el ATP por la unión a la subunidad GyrB (Maxwell, A. y Lawson, D.M. 2003, Curr. Topics in Med. Chem. 3: 283-303). Las coumarinas son productos naturales que se aíslan de *Streptomyces spp.*; la novobiocina, la clorobiocina y la coumermicina A1 son algunos ejemplos de estas. Aunque estos compuestos son inhibidores potentes de la ADN girasa, su utilidad terapéutica es limitada debido a la toxicidad en eucariotas y su débil penetración en las bacterias Gram negativas (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109). Otra clase de productos naturales de compuestos que tiene como blanco la subunidad GyrB es las ciclotialidinas, que se aíslan de *Streptomyces filipensis* (Watanabe, J. et al 1994, J. Antibiot. 47: 32-36). A pesar de su potente actividad contra la ADN girasa, la ciclotialidina es un agente antibacteriano débil que presenta actividad solo contra algunas especies eubacterianas (Nakada, N, 1993, Antimicrob. Agents Chemother. 37: 2656-2661).

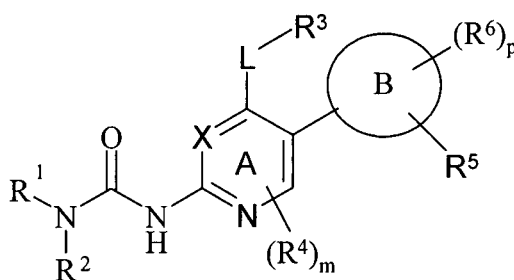
En la técnica, existen inhibidores sintéticos que tienen como blanco de acción la subunidad B de la ADN girasa y topoisomerasa IV. Por ejemplo, en la solicitud de patente número WO 99/35155 se describen compuestos que contienen cumarina; en la solicitud de patente WO 02/060879 se describen compuestos heteroaromáticos 5,6-bicíclicos; y en la solicitud de patente WO 01/52845 (patente de los Estados Unidos US6.608.087) se describen compuestos pirazólicos. AstraZeneca también ha publicado algunas solicitudes que describen

compuestos antibacterianos: WO2005/026149, WO2006/087544, WO2006/087548, WO2006/087543, WO2006/092599, WO2006/092608 y WO2007/071965.

Resumen de la invención

5 Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que son útiles para inhibir la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV.

En una realización, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N, CH o CR^4 ;

L es un alquilenoc₁₋₆, $-CH=CH-(\text{alquilenoc}_{1-4})$ o $-C\equiv C-(\text{alquilenoc}_{1-4})$, donde cuando L es $-CH=CH-(\text{alquilenoc}_{1-4})$ o $-C\equiv C-(\text{alquilenoc}_{1-4})$, el doble o triple enlace es el punto de
15 enlace al anillo A;

R^1 se selecciona entre alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆; donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más R^7 ;

R^2 se selecciona entre hidrógeno o alquiloC₁₋₆; donde dicho alquiloC₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo,
20 ciano, hidroxilo, nitro y amino;

o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo; donde dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^8 ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto $=N-$ o $-S-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar
25 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto $-NH-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^9 ;

R^3 es hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un $(\text{alquilC}_{1-6})_3$ sililo, un carbocicliloC₃₋₁₄ o un heterociclilo; donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono

54

con uno o más R^{10} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{11} ;

R^4 , en cada caso, se selecciona independientemente del grupo conformado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , *N*-(alquilo C_{1-6})amino, *N,N*-(alquilo C_{1-6})₂amino, y alquilo C_{1-6} -sulfanilo; donde R^4 , en cada caso, ésta opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{12} ;

R^5 es hidrógeno o un heterociclilo; donde dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con un =O, =S o uno o más R^{14} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{17} ;

R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente del grupo conformado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, sulfamoilo, =O, =S, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , *N*-(alquilo C_{1-6})amino, *N,N*-(alquilo C_{1-6})₂amino, alquilo C_{1-6} -S(O)_a- donde *a* es 0, 1 ó 2, *N*-(alquilo C_{1-6})sulfamoilo, *N,N*-(alquilo C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilo C_{1-6} -sulfonilamino, carbociclilo C_{3-14} y heterociclilo; donde R^6 , en cada caso, está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{16} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{13} ;

m es 0 ó 1;

p es 0, 1, 2 ó 3;

El **anillo B** es carbociclilo C_{3-14} o heterociclilo; donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{15} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo;

- 6 -

R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son sustituyentes en carbono que, en cada caso, se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , alcanoil C_{1-6} -oxi, *N*-(alquil C_{1-6})amino, *N,N*-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoil C_{1-6} amino, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil C_{1-6} S(O)_a- donde *a* es 0, 1 ó 2, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, -L²-carbociclilo C_{3-6} o -L²-heterociclilo; donde R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} independientemente unos de otros pueden estar opcionalmente sustituidos en uno o más carbonos con uno o más R^{19} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{20} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo;

L² es un enlace directo, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{18})-, -S(O)_p-, -SO₂N(R^{18})- o -N(R^{18})SO₂-; donde R^{18} , en cada caso, es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y *p* es 0-2;

R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{20} , en cada caso, se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcanoilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, *N,N*-(alquil C_{1-6})carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{17} y R^{20} independientemente unos de otros pueden estar opcionalmente sustituidos en carbono con uno o más R^{23} ; y

R^{19} y R^{23} , en cada caso, se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo.

55

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización, la invención proporciona un método para inhibir la ADN girasa bacteriana y/o la topoisomerasa IV bacteriana en un animal de sangre caliente que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una realización particular, el animal de sangre caliente es un ser humano.

10 En otra realización, la invención proporciona un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una realización particular, el animal de sangre caliente es un ser humano.

15 En otra realización, la invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente que lo requiere, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una realización particular, el animal de sangre caliente es un ser humano. En una realización, la infección bacteriana se selecciona del grupo conformado por neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, 20 otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones provocadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y 25 enterococos resistentes a la vancomicina. En una realización particular, el animal de sangre caliente es un ser humano.

En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para fabricar un medicamento para emplear en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente. En 30 una realización particular, el animal de sangre caliente es un ser humano.

En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para fabricar un medicamento para emplear en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un

animal de sangre caliente. En una realización particular, el animal de sangre caliente es un ser humano.

En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para fabricar un medicamento
5 para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente. En una realización, la infección bacteriana se selecciona del grupo conformado por neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto
10 urinario e infecciones provocadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina. En una realización particular, el animal de sangre caliente es un ser humano.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula
15 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula
20 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en el tratamiento de neumonía
25 adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones provocadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina,
30 *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina o enterococos resistentes a la vancomicina.

Descripción detallada de la invención

En esta memoria descriptiva, el término alquilo incluye grupos hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada. Por ejemplo, "alquiloC₁₋₆" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como propilo son específicas únicamente para la versión de cadena lineal a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, isopropilo). Se aplica una convención análoga a otros términos genéricos. A menos que se especifique lo contrario, cuando dos o más grupos alquilo se indiquen mediante, por ejemplo, el término (alquilC₁₋₆)₂ (como en el término *N,N*-(alquilC₁₋₆)₂amino), los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Como se emplea en la presente, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo bivalente que se enlaza a otros dos grupos. Un "alquilenosC₁₋₆" se refiere a un alquilenos que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo de un alquilenos es un grupo metileno.

Como se emplea en la presente, el término "alquenos" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que posee uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de alquenos incluyen etenilo, 3-buten-1-ilo y análogos. Como se emplea en la presente, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilenos bivalente que se enlaza a otros dos grupos. Un "alquilenosC₁₋₆" se refiere a un alquilenos que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilenos incluyen -CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂- y análogos.

Como se emplea en la presente, el término "alquinos" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que posee uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinos incluyen etinilo, 3-propin-1-ilo y análogos. Como se emplea en la presente, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilenos bivalente que se enlaza a otros dos grupos. Un "alquilenosC₁₋₆" se refiere a un alquilenos que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilenos incluyen -CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂- y análogos.

Como se emplea en la presente, el término "haloalquiloC₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en el cual uno o más átomos de carbono están sustituidos con un grupo halo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃, -CHICH₃ y análogos.

Como se emplea en la presente, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Un "heterociclilo" es un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4-14 átomos de los cuales al menos un átomo se elige entre nitrógeno,

azufre u oxígeno, el cual puede estar, a menos que se especifique lo contrario, enlazado a través de carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar el o los *S*-óxidos. En una realización de la invención, un “heterociclilo” es un anillo

5 monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales al menos un átomo se elige entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede estar, a menos que se especifique lo contrario, enlazado a través de carbono o nitrógeno, un grupo -CH₂- puede ser reemplazado opcionalmente por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar los *S*-óxidos. En otro aspecto de la invención, un

10 “heterociclilo” es un anillo monocíclico insaturado enlazado a través de carbono que contiene 5 ó 6 átomos de los que al menos un átomo se selecciona entre nitrógeno, azufre u oxígeno.

En otro aspecto de la invención, un “heterociclilo” es aromático e insaturado. Los ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo” son morfolinilo, piperidilo, piridinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo,

15 benzotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1*H*-triazolilo, *N*-metilpirrolilo, 4-piridona, quinolin-4(1*H*)-ona, piridin-2(1*H*)-ona, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, quinoxalinilo, 5,6-

20 dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazinilo, *N*-óxido de piridina y *N*-óxido de quinolina. Los ejemplos adecuados de un “heterociclilo unido a través de nitrógeno” son morfolino, piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo e imidazol-1-ilo. En otro aspecto de la invención, un

“heterociclilo” es aromático e insaturado. Los ejemplos y valores adecuados para un heterociclo aromático incluyen piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, indolilo,

25 quinolinilo, tienilo, benzotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1*H*-triazolilo, *N*-metilpirrolilo, quinolin-4(1*H*)-ona, piridin-2(1*H*)-ona, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1-isoquinolona, quinoxalinilo, *N*-óxido de piridina y *N*-óxido de quinolina.

Un “carbociclilo” es un anillo de carbono mono-, bi- o tricíclico saturado,

30 parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-14 átomos; donde un grupo -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente por un -C(O)-. En una realización, “carbociclilo” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los ejemplos de carbociclilos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo,

ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo.

El término carbociclilo abarca tanto grupos cicloalquilo como arilo. En una realización particular, el carbociclo es ariloC₆₋₁₄. Un ariloC₆₋₁₄ es un anillo carbonado mono-, bi- o tricíclico aromático que contiene 6-14 átomos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo.

Como se emplea en la presente, un “(alquilC₁₋₆)₃sililo” es un grupo sililo que posee tres grupos alquiloC₁₋₆ seleccionados independientemente, por ejemplo, trimetilsililo y dimetil-*tert*-butilsililo.

Un ejemplo de “alcanoilC₁₋₆-oxi” es acetoxi. Algunos ejemplos de “alcoxiC₁₋₆-carbonilo” son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*- y *t*-butoxycarbonilo. Algunos ejemplos de “alcoxiC₁₋₆-carbonilamino” son metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, *n*- y *t*-butoxycarbonilamino. Algunos ejemplos de “alcoxiC₁₋₆” son metoxi, etoxi y propoxi. Algunos ejemplos de “alcanoilC₁₋₆-amino” son formamido, acetamido y propionilamino. Algunos ejemplos de “alquilC₁₋₆-S(O)_a donde *a* es 0, 1 ó 2” son metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Algunos ejemplos de “alcanoíloC₁₋₆” son propionilo y acetilo. Algunos ejemplos de “*N*-(alquilC₁₋₆)amino” son metilamino y etilamino. Algunos ejemplos de “*N,N*-(alquilC₁₋₆)₂amino” son di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Algunos ejemplos “alqueniloC₂₋₄” son vinilo, alilo y 1-propenilo. Algunos ejemplos de “alquiniloC₂₋₄” son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Algunos ejemplos de “*N*-(alquilC₁₋₆)sulfamoílo” son *N*-(metil)sulfamoílo y *N*-(etil)sulfamoílo. Algunos ejemplos de “*N,N*-(alquilC₁₋₆)₂sulfamoílo” son *N,N*-(dimetil)sulfamoílo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoílo. Algunos ejemplos de “*N*-(alquilC₁₋₆)carbamoílo” son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Algunos ejemplos de “*N,N*-(alquilC₁₋₆)₂carbamoílo” son dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Algunos ejemplos de “*N*-(alcoxiC₁₋₆)carbamoílo” son metoxiaminocarbonilo e isopropoxiaminocarbonilo. Algunos ejemplos de “*N*-(alquilC₁₋₆)-*N*-(alcoxiC₁₋₆)carbamoílo” son *N*-metil-*N*-metoxiaminocarbonilo y *N*-metil-*N*-etoxiaminocarbonilo. Algunos ejemplos de “cicloalquiloC₃₋₆” son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo. Algunos ejemplos de “alquilC₁₋₆-sulfonilamino” son metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino y *t*-butilsulfonilamino. Ejemplos de “alquilC₁₋₆-sulfonilaminocarbonilo” son metilsulfonilaminocarbonilo, isopropilsulfonilaminocarbonilo y *t*-butilsulfonilaminocarbonilo. Algunos ejemplos de “alquilC₁₋₆ sulfonilo” son metilsulfonilo, isopropilsulfonilo y *t*-butilsulfonilo.

El término “fórmula (I)”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a todas las realizaciones de fórmula (I), incluidas, pero sin limitarse a, la fórmula (Ia), la fórmula (Ib) y la fórmula (Ic).

Un compuesto de fórmula (I) puede formar sales de ácidos o bases estables y, en estos casos, la administración de un compuesto como una sal puede ser apropiada, y pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales como los que se describen a continuación.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos tales como metanosulfonato, tosilato, α -glicerofosfato, fumarato, clorhidrato, citrato, maleato, tartrato y (menos preferiblemente) bromhidrato. Las sales formadas con el ácido fosfórico y el sulfúrico también son adecuadas. En otro aspecto las sales adecuadas son sales de bases tales como una sal de un metal alcalino, por ejemplo, sodio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, calcio o magnesio, una sal de una amina orgánica, por ejemplo, trietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxietil)amina, *N*-metil-*D*-glucamina y aminoácidos como la lisina. Puede haber más de un catión o anión en función de la cantidad de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es la sal sódica.

Sin embargo, para facilitar el aislamiento de la sal durante la preparación, pueden preferirse sales que sean menos solubles en el solvente seleccionado, farmacéuticamente aceptables o no.

En la presente invención, se sobreentenderá que un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, puede exhibir el fenómeno de tautomería y que los dibujos de las fórmulas de esta memoria descriptiva pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas. Se sobreentenderá que la invención contempla todas las formas tautoméricas que inhiban la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV y que no se limita únicamente a ninguna de las formas tautoméricas utilizadas en los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas de esta memoria descriptiva pueden representar únicamente una de las posibles formas tautoméricas y se sobreentenderá que la memoria descriptiva contempla todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos dibujados y no solo aquellas formas que se ha sido posible mostrar gráficamente en la presente. Lo mismo se aplica a los nombres de los compuestos.

Los expertos en la técnica apreciarán que algunos compuestos de fórmula (I) contienen un átomo de carbono y/o de azufre asimétricamente sustituido, y en consecuencia

pueden existir y se pueden aislar como formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se sobreentenderá que la presente invención contempla toda forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de estas, que posean propiedades útiles para la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV. En la técnica se sabe cómo preparar las formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quirál, por resolución enzimática, por biotransformación o por separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quirál) y cómo determinar la eficacia para la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV mediante las pruebas convencionales que se describen más adelante en la presente.

Para no dar lugar a dudas, los compuestos de la invención incluyen todos los isótopos de los átomos presentes en la fórmula (I) y cualquiera de los ejemplos y realizaciones descritas en la presente. Por ejemplo, H (o hidrógeno) representa cualquier forma isotópica del hidrógeno incluidas ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C representa cualquier forma isotópica del carbono incluidas ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O representa cualquier forma isotópica del oxígeno incluidas ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O ; N representa cualquier forma isotópica del nitrógeno incluidas ^{13}N , ^{14}N y ^{15}N ; P representa cualquier forma isotópica del fósforo incluidas ^{31}P y ^{32}P ; S representa cualquier forma isotópica del azufre incluidas ^{32}S y ^{35}S ; F representa cualquier forma isotópica del flúor incluidas ^{19}F y ^{18}F ; Cl representa cualquier forma isotópica de cloro incluidas ^{35}Cl , ^{37}Cl y ^{36}Cl ; y análogos. En una realización preferida, los compuestos representados por la fórmula (I) comprenden los isómeros de los átomos que esta contiene en su abundancia natural. Sin embargo, en ciertos casos, es deseable enriquecer uno o más átomos en un isótopo particular que normalmente estaría presente con una abundancia menor. Por ejemplo, ^1H normalmente estaría presente con una abundancia mayor del 99.98%; sin embargo, un compuesto de la invención puede enriquecerse en ^2H o ^3H en una o más posiciones donde el H esté presente. En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (I), cuando, por ejemplo, el hidrógeno está enriquecido en el isótopo deuterio, se emplea el símbolo "D" para representar el enriquecimiento en deuterio. En una realización, cuando un compuesto de la invención está enriquecido en un isótopo radioactivo, por ejemplo ^3H y ^{14}C , estos pueden ser útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se sobreentenderá que la invención contempla todas estas formas isotópicas que inhiben la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV.

Se debe sobreentender también que ciertos compuestos de fórmula (I) y sales de estos pueden existir en formas solvatadas así como también en formas no solvatadas, como por ejemplo, formas hidratadas. Se sobreentenderá que la invención contempla todas estas formas solvatadas que inhiben la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV.

5 Más adelante se presentan valores particulares y adecuados para ciertos sustituyentes y grupos a los que se hace referencia en esta memoria descriptiva. Estos valores pueden utilizarse cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones y realizaciones descritas anteriormente o más adelante en la presente. Para no dar lugar a dudas, cada especie mencionada representa un aspecto particular e independiente de esta invención.

10 En una realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde X es CH.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde X es N.

15 En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde X es CR^4 , y R^4 es fluoro, cloro, bromo, yodo, un alquilo C_{1-4} o un alcoxi C_{1-4} .

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde L es un alquilenileno C_{2-6} , por ejemplo, $-C\equiv C-$. En una realización particular, L es $-C\equiv C-(alquilenilenoC_{1-4})$.

20 En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde L es alquilenileno C_{2-6} . En una realización particular, L es $-CH=CH-(alquilenilenoC_{1-4})$.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde L es alquilenileno C_{1-6} .

25 En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde el anillo B es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y donde, si dicho heteroarilo contiene un resto $-NH-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{15} ; y donde, si dicho heteroarilo contiene un resto $=N-$ o $-S-$, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo.

30 En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde el anillo B es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o tiazolilo; y donde cada $=N-$ del piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o tiazolilo puede estar opcional e independientemente sustituido con un grupo oxo; y donde el resto $-S-$ del tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde el anillo B es un heterociclilo bicíclico; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{15} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar
5 opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde el anillo B es un quinoxalinilo o 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona; y donde cada resto -NH- de la 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona puede estar
10 opcional e independientemente sustituido con un grupo seleccionado de R^{15} ; y donde cada =N- del quinoxalinilo o la 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona puede estar opcional e independientemente sustituido con un grupo oxo; y donde el resto -S- de la 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde el anillo B es piridinilo; y donde =N- puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo. En una realización, el anillo B es un piridinilo no sustituido.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde el anillo B es un carbociclilo C_{3-14} , por ejemplo, un fenilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^1 es alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo. En una realización particular, R^1 es etilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^2 es hidrógeno.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^2 es alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, R^2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^3 es un heteroarilo de 5 miembros; y donde el heteroarilo puede estar
30 opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{10} ; y donde, si dicho heteroarilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho heteroarilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{11} . En un aspecto de esta realización, R^{10} se selecciona del grupo conformado por metilo, fenilo, trifluorometilo y piridinilo. En otro aspecto de esta realización, R^{11} es metilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula
5 (I) donde R^3 es un tiazolilo; y donde el tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido en carbono con uno o más R^{10} ; y donde el =N- del tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y donde el -S- del tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo. En un aspecto de esta realización, R^{10} se selecciona del grupo conformado por metilo, fenilo, trifluorometilo y piridinilo. En otro aspecto de esta realización, R^{11} es
10 metilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^3 es un 1,3,4-oxadiazolilo; y donde el 1,3,4-oxadiazolilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más carbonos con uno o más R^{10} ; y donde cada =N- del 1,3,4-oxadiazolilo puede estar opcional e independientemente sustituido con un grupo oxo.
15 En un aspecto de esta realización, R^{10} se selecciona del grupo conformado por metilo, fenilo, trifluorometilo y piridinilo. En otro aspecto de esta realización, R^{11} es metilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^3 es un 1H-pirazolilo; y donde el 1H-pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más carbonos con uno o más R^{10} ; y donde el =N- del 1H-pirazolilo puede
20 estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y donde el resto -NH- del 1H-pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{11} . En un aspecto de esta realización, R^{10} se selecciona del grupo conformado por metilo, fenilo, trifluorometilo y piridinilo. En otro aspecto de esta realización, R^{11} es metilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula
25 (I) donde R^3 es 1,3-benzotiazolilo; y donde el 1,3-benzotiazolilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más carbonos con uno o más R^{10} ; y donde el =N- del 1,3-benzotiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y donde el -S- del 1,3-benzotiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo. En un aspecto de esta realización, R^{10} se selecciona del grupo conformado por metilo, fenilo, trifluorometilo y
30 piridinilo. En otro aspecto de esta realización, R^{11} es metilo.

En otra realización, R^3 es un (alquil C_{1-6})₃sililo que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{10} independientemente seleccionados. En una realización, R^3 es trimetilsililo.

En otra realización, R^3 es un alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{10} independientemente seleccionados. En una realización, R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente entre un alcoxi C_{1-6} , -O-carbociclo C_{3-6} y -O-heterociclilo. En una realización, R^3 es metoximetilo. En otra
5 realización, R^3 es tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^3 es 4-trifluorometiltiazol-2-ilo, 4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilo, 4-feniltiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 2-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo o 4-(piridin-4-il)tiazol-2-ilo.

10 En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^3 es piridinilo; y donde =N- puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo. En una realización, R^3 es un piridinilo no sustituido.

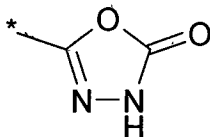
En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^3 es un arilo C_{6-14} que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos
15 de carbono con uno o más R^{10} .

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R^5 es un heterociclilo aromático de 5 miembros; y donde el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{14} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente
20 sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{17} . En un aspecto de esta realización, R^{14} se selecciona del grupo conformado por alquilo C_{1-4} o hidroxilo. En otro aspecto de esta realización, R^{17} es alquilo C_{1-4} .

25 En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I), donde R^5 se selecciona del grupo conformado por 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1*H*-pirazolilo, 3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo, morfolinilo, 4,5-dihidrooxazolilo y 1*H*-1,2,4-triazolilo, donde el 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-thiadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1*H*-pirazolilo, 3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo,
30 1*H*-imidazolilo, morfolinilo, 4,5-dihidrooxazolilo y 1*H*-1,2,4-triazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{14} ; y donde el resto =N- del 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1*H*-pirazolilo, 3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo y 1*H*-1,2,4-

triazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo oxo y el resto -S- del 1,3,4-tiadiazolilo o 3H-1,2,3,5-oxatiadiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo; y donde el resto -NH- del 1H-tetrazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1H-imidazolilo, morfolinilo o 1H-1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente
 5 sustituido por un grupo seleccionado de R¹⁷. En un aspecto de esta realización, R¹⁴ se selecciona del grupo conformado por alquiloC₁₋₄ o hidroxilo. En otro aspecto de esta realización, R¹⁷ es un alquiloC₁₋₄.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde R⁵ es un grupo representado por la siguiente fórmula



10

donde "*" representa el punto de enlace al anillo B.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde m es 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde m es 0 y X es CH.
 15

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde m es 0 y X es N.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde m es 1.
 20

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde p es 0.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde p es 0 y R⁵ es hidrógeno. En un aspecto de esta realización, el anillo B es piridina o quinoxalinilo.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde p es 1. En un aspecto de esta realización, R⁶ es ciano, bromo, metilsulfonilo, sulfamoilo o butiloxi.
 25

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde p es 1 y R⁵ es hidrógeno. En un aspecto de esta realización, R⁶ es ciano, bromo, metilsulfonilo, sulfamoilo o butiloxi.
 30

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde p es 2. En un aspecto de esta realización, R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre ciano, bromo, metilsulfonilo, sulfamoilo y butiloxi.

En otra realización, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (I) donde p es 3. En un aspecto de esta realización, R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre ciano, bromo, metilsulfonilo, sulfamoilo y butiloxi.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

X es CH;

10 L es -C≡C-;

El anillo B es piridinilo;

R¹ es alquiloC₁₋₄;

R² es hidrógeno;

15 R³ es un tiazolilo; donde el tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido en carbono con uno o más R¹⁰;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por 1,3,4-oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1H-imidazolilo y morfolinilo; donde el 1,3,4-oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 1H-pirazolilo, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1H-imidazolilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹⁴; y donde el resto -NH- del 1H-tetrazolilo, 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, morfolinilo o 1H-1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido con metilo;

R¹⁰ es trifluorometilpiridinilo, fenilo, 1-metil-1H-pirazolilo;

25 m es 0; y

p es 0.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

30 X es CH;

L es -C≡C-;

El anillo B es piridinilo;

R¹ es alquiloC₁₋₄;

- 20 -

R² es hidrógeno;

R³ es un piridinilo;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por 1,3,4-oxadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 1*H*-pirazolilo, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo y morfolinilo; donde el 1,3,4-oxadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 1*H*-pirazolilo, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo y morfolinilo pueden estar opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹⁴; y donde el resto -NH- del 1*H*-tetrazolilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, morfolinilo o 1*H*-1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido con metilo;

m es 0; y

p es 0.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

X es CH;

L es -C≡C-;

El anillo B es piridinilo;

R¹ es alquiloC₁₋₄;

R² es hidrógeno;

R³ es un piridinilo;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por 5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

m es 0; y

p es 0.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

X es CH;

L es -C≡C-;

El anillo B es piridinilo;

R¹ es alquiloC₁₋₄;

R² es hidrógeno;

R³ es un hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por 1,3,4-oxadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 1*H*-pirazolilo, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo y morfolinilo; donde el 1,3,4-oxadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 1*H*-pirazolilo, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo y morfolinilo pueden estar
5 opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹⁴; y donde el resto -NH- del 1*H*-tetrazolilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, morfolinilo o 1*H*-1,2,4-triazolilo puede estar opcionalmente sustituido con metilo;

10 m es 0; y
p es 0.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

15 X es CH;
L es -C≡C-;
El anillo B es piridinilo;
R¹ es alquiloC₁₋₄;
R² es hidrógeno;
R³ es un hidrógeno;
20 R⁵ se selecciona del grupo conformado por 5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;
m es 0; y
p es 0.

25 En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

30 X es CH;
L es -C≡C-;
El anillo B es piridinilo;
R¹ es alquiloC₁₋₄;
R² es hidrógeno;
R³ es un trimetilsililo;
R⁵ se selecciona del grupo conformado por 1,3,4-oxadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 1*H*-pirazolilo, 2-oxo-

- 22 -

3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo y morfolinilo; donde el 1,3,4-oxadiazolilo, 1*H*-
tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 1*H*-
pirazolilo, 2-oxo-3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo y morfolinilo pueden estar
opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con uno o más R¹⁴; y donde el resto
5 -NH- del 1*H*-tetrazolilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, morfolinilo o 1*H*-1,2,4-triazolilo puede
estar opcionalmente sustituido con metilo;

m es 0; y

p es 0.

10 En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen
una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

X es CH;

L es -C≡C-;

El anillo B es piridinilo;

15 R¹ es alquiloC₁₋₄;

R² es hidrógeno;

R³ es un trimetilsililo;

R⁵ se selecciona del grupo conformado por 5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

m es 0; y

20 p es 0.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen
una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

X es CH;

25 L es -C≡C-;

El anillo B es piridinilo;

p es 1;

R¹ es alquiloC₁₋₄;

R² es hidrógeno;

30 R³ es un tiazolilo; donde el tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido en carbono
con uno o más R¹⁰;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es sulfamoilo, mesilo, ciano o halo;

R^{10} es trifluorometilpiridinilo, fenilo, 1-metil-1*H*-pirazolilo; y
m es 0.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos que tienen
5 una fórmula estructural (I) como la mencionada anteriormente, donde:

X es CH;

L es $-C\equiv C-$;

El anillo B es piridinilo, quinoxalinilo o 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-
diona;

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

R^2 es hidrógeno;

R^3 es un tiazolilo; donde el tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido en carbono
con uno o más R^{10} ;

R^5 es hidrógeno;

15 R^{10} es trifluorometilpiridinilo, fenilo, 1-metil-1*H*-pirazolilo;

m es 0; y

p es 0.

Los compuestos particulares de la invención son los compuestos de los ejemplos, y las
20 sales farmacéuticamente aceptables de estos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente adicional de la invención.

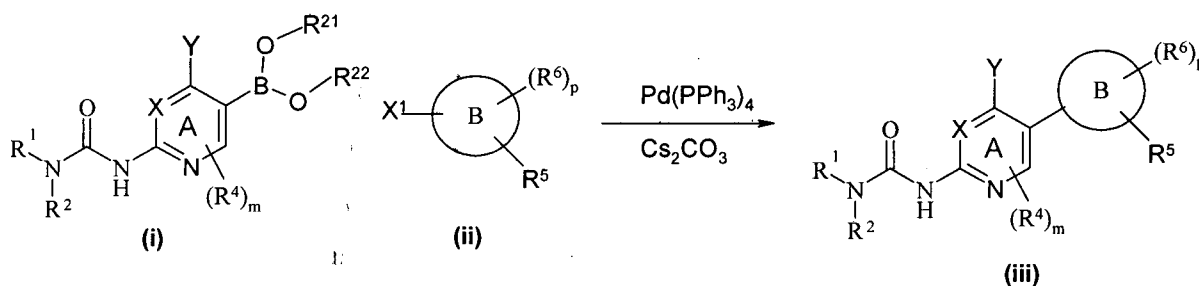
En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que
comprenden un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto
representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los grupos variables en los esquemas que figuran a continuación son tal como se definen en la fórmula (I) a menos que se especifique lo contrario. En general, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada por paladio de
30 un ester borónico (i) o (v) y un compuesto halogenado o un triflato (ii) o (iv), como se muestra en los Esquemas I y II, seguida de una reacción de Heck o una reacción de Sonogashira para introducir un conector alquénilo o alquínilo (respectivamente) y un grupo R^3 (remítase al Esquema III, fórmulas (Ia) y (Ib)). Normalmente, la reacción de

acoplamiento de Suzuki se calienta y se lleva a cabo en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 . La fórmula (Ia) o (Ib) se puede hidrogenar empleando una fuente de hidrógeno, tal como hidrógeno gaseoso, y catalizador metálico, como un catalizador de platino, paladio, rodio, rutenio o níquel, para sintetizar los compuestos de la invención los cuales poseen un grupo R^3 enlazado a través de un alquileo (Esquema III, fórmula (Ic)). Aunque el Esquema III muestra cómo la reacción de Heck o Sonogashira introducen el conector alquileo y alquinileno después de la reacción de acoplamiento de Suzuki, las reacciones se podrían llevar a cabo en el orden alternativo.

10

Esquema I

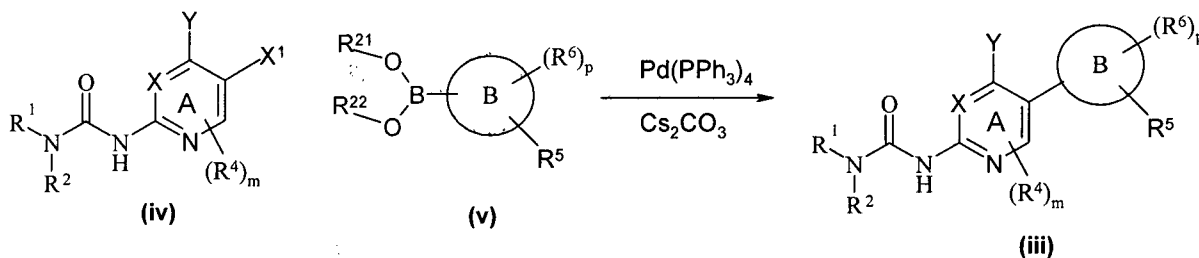


X^1 es un halo o triflato.

Y es halo.

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente un grupo alquilo o R^{21} y R^{22} , junto con $-\text{O}-\text{B}-\text{O}-$, pueden formar un éster borónico cíclico tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

Esquema II



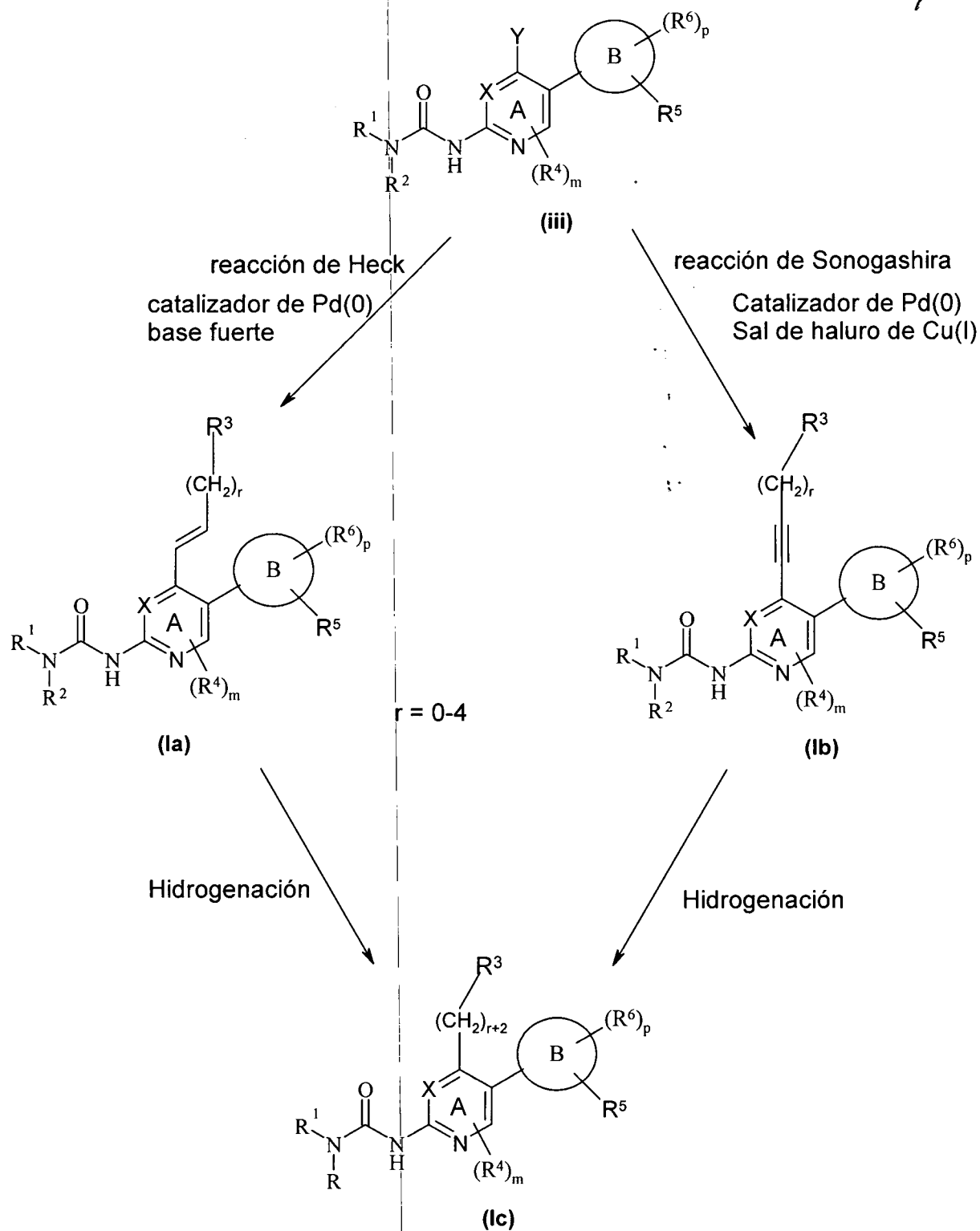
X^1 es un halo o triflato.

Y es un halo.

R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente un grupo alquilo o R^{21} y R^{22} , junto con $-\text{O}-\text{B}-\text{O}-$, pueden formar un éster borónico cíclico tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

15

Esquema III

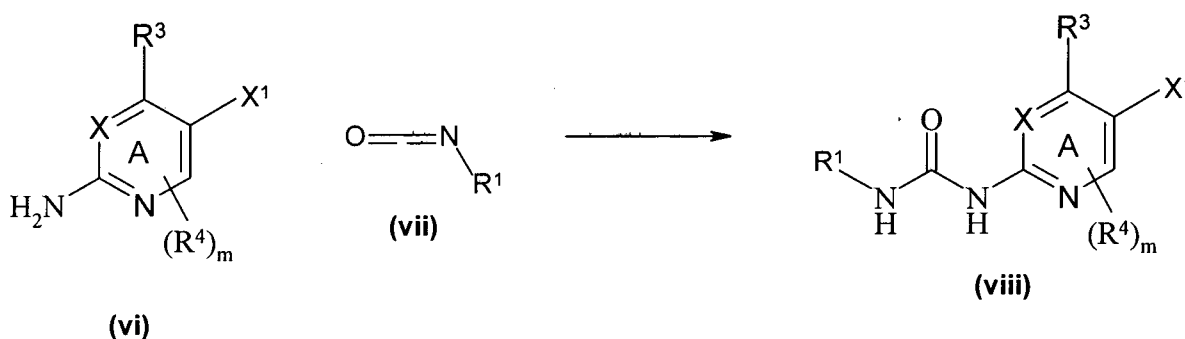


5

Los ésteres borónicos se pueden preparar calentando un compuesto halogenado con un compuesto diborónico tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio en un solvente orgánico.

La porción de urea de los compuestos de la invención se puede preparar a partir de un isocianato ya sea antes (como se muestra en los Esquemas I y II) o después de la reacción de acoplamiento de Suzuki, o antes o después de introducir $-L-R^3$ de una amina. Si la reacción de acoplamiento de Suzuki o la introducción de $-L-R^3$ se lleva a cabo antes de la formación de la urea, la amina se protege con un grupo protector de aminas. Durante la formación de la urea, normalmente se combina el isocianato (vii) con la amina (vi) en un solvente orgánico y se calienta, como se muestra en el Esquema IV. El solvente puede ser acuoso, orgánico o una mezcla de un solvente orgánico miscible en agua y agua.

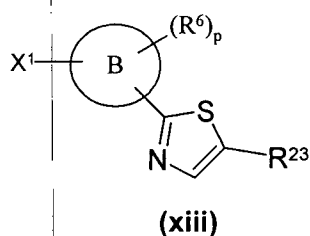
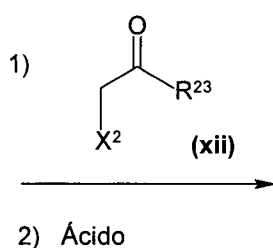
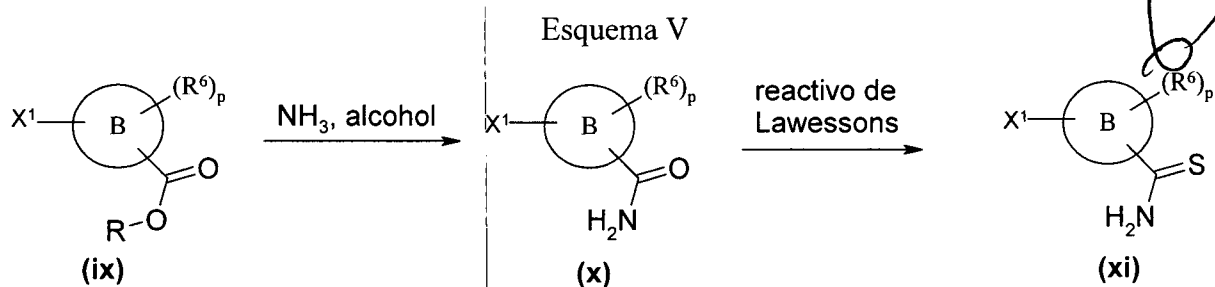
Esquema IV



En general, cuando R^5 es un heterociclilo, se puede introducir mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki análoga a la que se muestra en los Esquemas I y II. R^5 se puede acoplar al anillo B ya sea antes o después de que el anillo B se acople al anillo A, o antes o después de introducir $-L-R^3$.

Como alternativa, cuando R^5 es un heterociclilo, se puede preparar a partir de un éster, ya sea antes o después del acoplamiento del anillo B al anillo A. Por ejemplo, cuando R^5 es un grupo tiazolilo, un éster (ix) se puede convertir en una amida (x) tratándolo con una solución de amoníaco en un alcohol. Posteriormente, la amida (x) se puede convertir en una tioamida (xi) tratando la amida con el reactivo de Lawesson. La tioamida (xi) se calienta posteriormente con una α -halocetona o un α -haloaldehído (xii), seguido del tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, para formar el tiazol (xii) (remítase al Esquema V). Aunque el anillo tiazol se prepare antes de la reacción de acoplamiento de Suzuki para enlazar el anillo A al anillo B en el Esquema V, también se podría preparar después de la reacción de acoplamiento del éster. Asimismo, se podría preparar un anillo R^5 tiazolilo ya sea antes o después de introducir R^3-L en el anillo A.

- 27 -



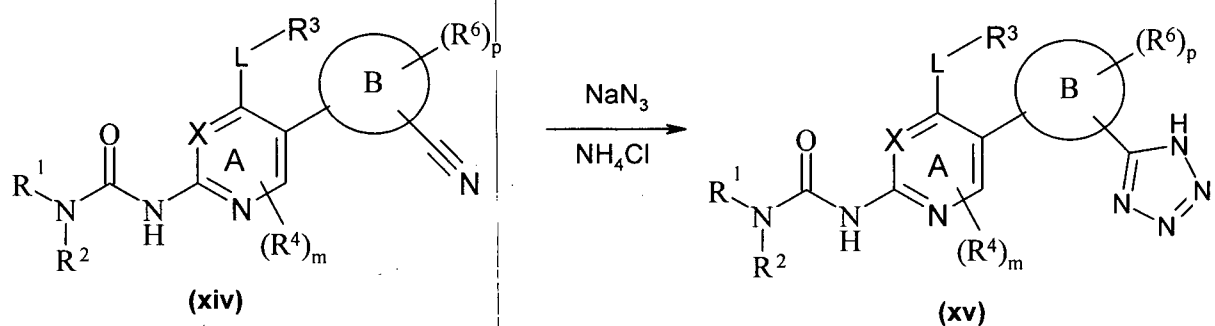
X² es un halo.

R es un alquilo.

R²³ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido.

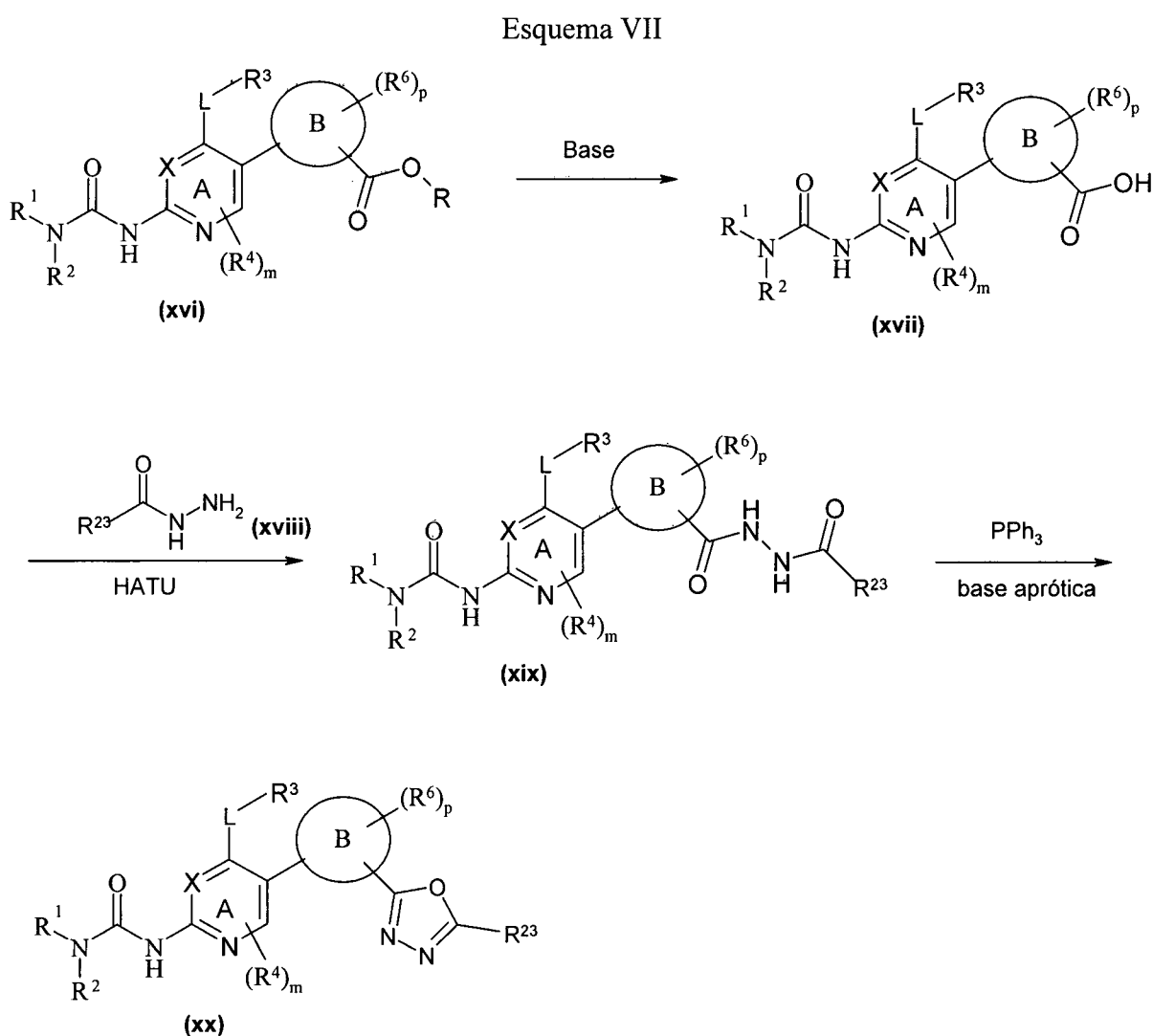
- 5 Cuando R⁵ es tetrazolilo, se puede preparar calentando un cianuro con azida sódica y cloruro de amonio en un solvente como se muestra en el Esquema VI. Los grupos R⁵ tetrazolilo se pueden preparar mediante la reacción que se muestra en el Esquema VI ya sea antes o después de acoplar el anillo B al anillo A, o antes o después de introducir R³-L-.

Esquema VI



- 15 Cuando R⁵ es un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, se puede preparar a partir de un éster (xvi) tratando el éster con una base para obtener un ácido carboxílico (xvii). El ácido carboxílico (xvii) se acopla posteriormente a una hidrazida (xviii) en presencia del reactivo de

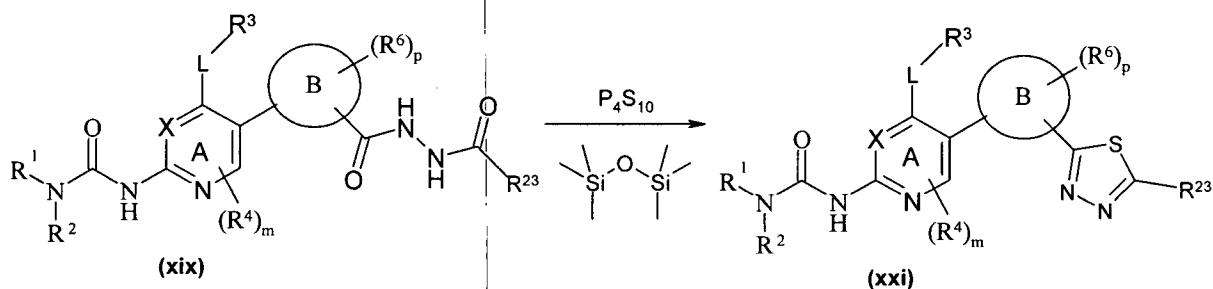
acoplamiento de amidas HATU para obtener una dihidrazida (xix). La dihidrazida (xix) se trata entonces con trifenilfosfina en un solvente orgánico aprótico, en presencia de una cantidad en exceso de una base aprótica, para obtener un compuesto de la invención en el que el grupo R^5 es 1,3,4-oxadiazolilo (xx) como se muestra en el Esquema VII. Un grupo R^5 1,3,4-oxadiazolilo se puede preparar mediante la reacción que se muestra en el Esquema VII ya sea antes o después de acoplar el anillo B al anillo A, o antes o después de introducir R^3 -L-



Cuando R^5 es un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, se puede preparar a partir de una dihidrazida (xix) (remítase al Esquema VII para consultar la preparación de dihidrazidas). La dihidrazida (xix) se calienta con pentasulfuro de fósforo y hexametildisiloxano en un solvente orgánico para obtener un compuesto de la invención que tiene un grupo R^5 1,3,4-tiadiazolilo (xxi) como se muestra en el Esquema VIII. Un grupo R^5 1,3,4-tiadiazolilo se puede preparar

mediante la reacción que se muestra en el Esquema VIII ya sea antes o después de acoplar el anillo B al anillo A, o antes o después de introducir $-L-R^3$.

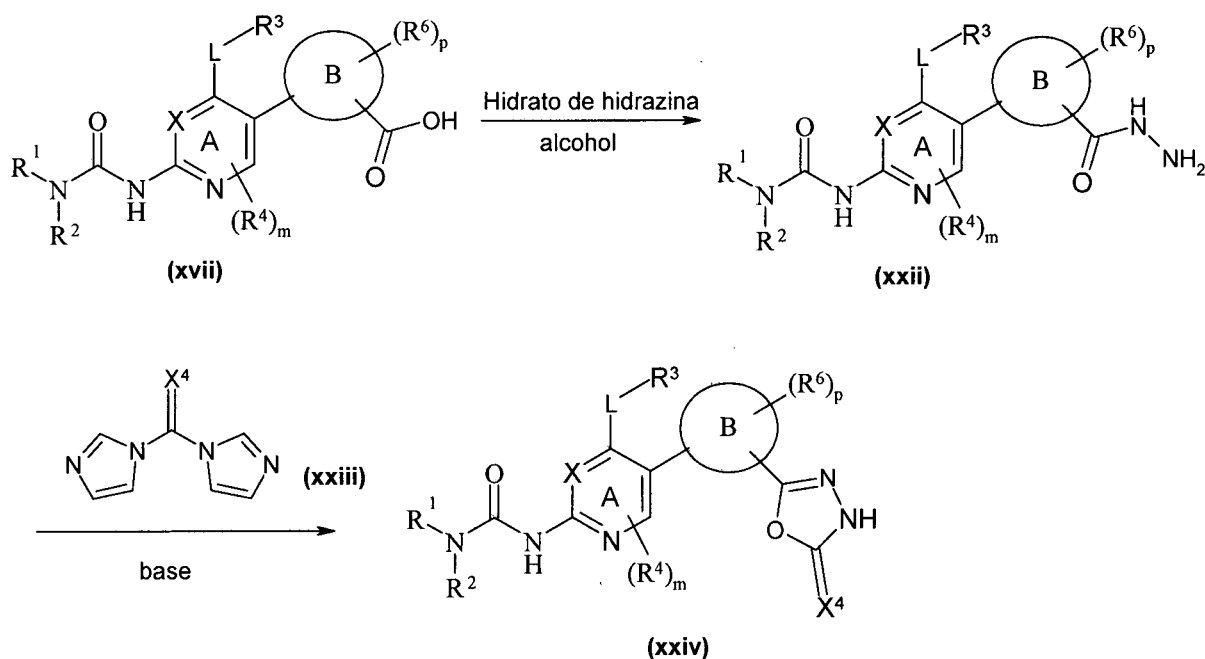
Esquema VIII



Cuando R^5 es un grupo 2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo o un grupo 2-tioxo-1,3,4-oxadiazolilo, se puede preparar a partir de un ácido carboxílico (xvii) (remítase al Esquema VII para consultar la preparación del ácido carboxílico). El ácido carboxílico (xvii) se calienta con hidrato de hidrazina en un alcohol para obtener una hidrazida (xxii). La hidrazida (xxii) se hace reaccionar posteriormente con carbonildiimidazol o di(1-*H*-imidazol-2-il)metanotiona (xxiii) en presencia de una base aprótica en un solvente aprótico para obtener un compuesto de la invención que tiene un grupo R^5 2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo o 2-tioxo-1,3,4-oxadiazolilo (xxiv) como se muestra en el Esquema IX. Un grupo R^5 2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo o 2-tioxo-1,3,4-oxadiazolilo se puede preparar mediante la reacción que se muestra en el Esquema IX, ya sea antes o después del acoplamiento del anillo B al anillo A, o antes de introducir $-L-R^3$.

- 30 -

Esquema IX

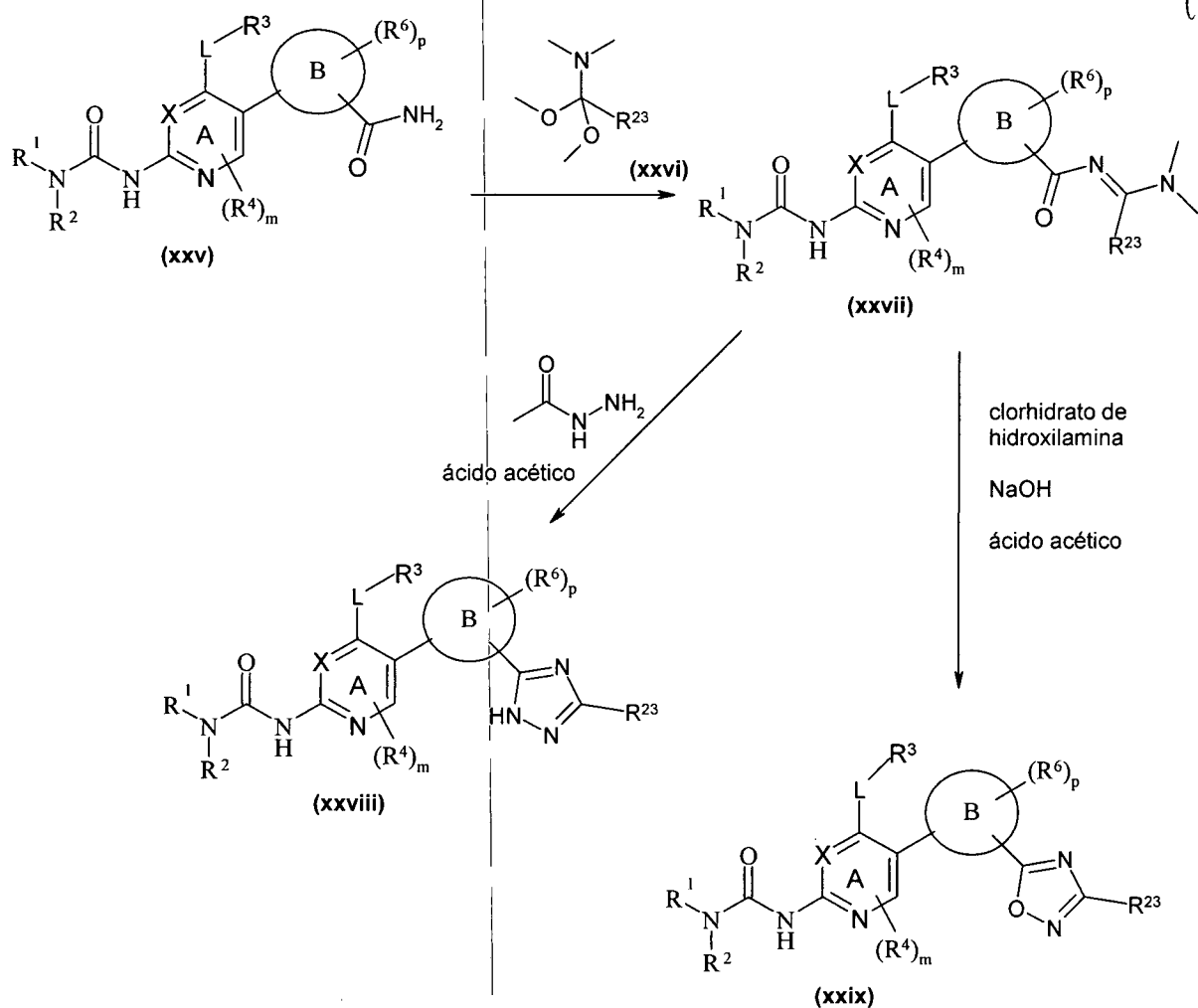
X⁴ es O o S.

Cuando R⁵ es un grupo 1,2,4-triazolilo, se puede preparar a partir de una amida (xxv) calentándola en 1-(N,N-dimetilamino)-1,1-dimetoxietano (xxvi) para obtener el compuesto (xxvii). El compuesto (xxvii) se calienta posteriormente con acetohidrazida en ácido acético para obtener un compuesto de la invención que tiene un grupo R⁵ 1,2,4-triazolilo (xxviii) como se muestra en el Esquema X. Un grupo R⁵ 1,2,4-triazolilo se puede preparar mediante la reacción mostrada en el Esquema X, ya sea antes o después del acoplamiento del anillo B al anillo A, o antes o después de introducir -L-R³.

Cuando R⁵ es un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, se puede preparar a partir de (xxvii) calentando (xxvii) con clorhidrato de hidroxilamina en una solución de hidróxido sódico en ácido acético al 70% en dioxano para obtener un compuesto de la invención en el que R⁵ es un grupo 1,2,4-oxadiazolilo (xxix), como se muestra en el Esquema X. Un grupo R⁵ 1,2,4-oxadiazolilo se puede preparar mediante la reacción que se muestra en el Esquema X, ya sea antes o después de acoplar el anillo B al anillo A, o antes o después de introducir -L-R³.

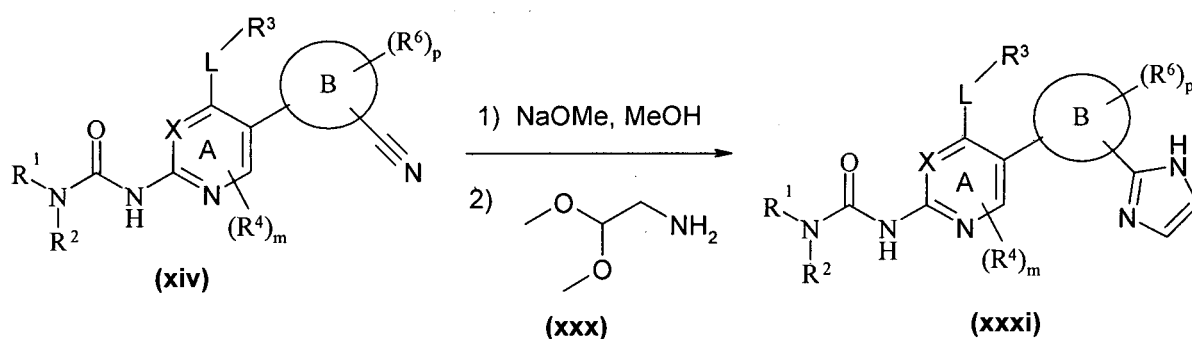
- 31 -

Esquema X



- 5 Cuando R^5 es un grupo imidazolilo, se puede preparar a partir de un cianuro (xiv) agitando el cianuro (xiv) a temperatura ambiente en una solución de metóxido sódico en metanol durante varias horas. Posteriormente, se agrega 1,1-dimetoxi-2-aminoetano (xxx) a la solución y se calienta para obtener un compuesto de la invención en el que R^5 es un grupo imidazolilo (xxxi), como se muestra en el Esquema XI. Un grupo R^5 imidazolilo se puede
- 10 preparar mediante la reacción que se muestra en el Esquema XI ya sea antes o después de acoplar el anillo B al anillo A, o antes o después de introducir $-L-R^3$.

Esquema XI



5

La formación de una sal farmacéuticamente aceptable empleando técnicas estándares forma parte de las habilidades del químico orgánico.

Se apreciará que algunos de los distintos sustituyentes de los anillos en los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromática convencionales o generarse mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente y, como tales, se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Los reactivos utilizados para introducir dichos sustituyentes en el anillo se pueden adquirir de proveedores comerciales o se fabrican mediante procesos de uso común en la técnica.

La introducción de sustituyentes en un anillo puede convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I). Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes, oxidación de sustituyentes, esterificación de sustituyentes, amidación de sustituyentes y formación de anillos heteroarilo. En la técnica, se conocen los reactivos y las condiciones de reacción de dichos procedimientos. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de alcóxidos, reacciones de diazoación seguidas de la introducción del grupo tiol, grupo alcohol o grupo halógeno. Los ejemplos de modificaciones incluyen la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

El químico orgánico experto será capaz de utilizar y adaptar la información contenida y a la que se hace referencia en las referencias anteriores así como en los ejemplos adjuntos a estas y los ejemplos incluidos en la presente para obtener los materiales de partida y los

productos necesarios. Si no se pueden adquirir de proveedores comerciales, los materiales de partida necesarios para los procedimientos descritos anteriormente pueden prepararse mediante procedimientos seleccionados entre técnicas estándares de química orgánica, técnicas análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares o técnicas análogas al procedimiento descrito anteriormente o a los procedimientos que se describen en los ejemplos. Cabe destacar que muchos de los materiales de partida para métodos sintéticos como los descritos anteriormente se pueden adquirir de proveedores comerciales y/o están ampliamente descritos en la bibliografía científica, o pueden prepararse a partir de compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales adaptando procesos que se describen en la bibliografía científica. Para consultar las condiciones de reacción y los reactivos, se refiere al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4.^a edición, de Jerry March, publicado por John Wiley & Sons 1992.

Se apreciará también que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los casos en los que la protección sea necesaria o deseable, así como también con los métodos apropiados para dicha protección. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales conforme con la práctica estándar (a efectos ilustrativos, remítase a T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991).

Algunos ejemplos de un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo son, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo; un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo; un grupo sililo como trimetilsililo; o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, se puede eliminar un grupo sililo como trimetilsililo, por ejemplo, con fluoruro o con un ácido acuoso; o se puede eliminar un grupo arilmetilo, como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo; un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo; un grupo arilmetóxicarbonilo, por

ejemplo benciloxycarbonilo; o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o alcoxycarbonilo, o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una
5 base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxycarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético; y un grupo arilmetoxycarbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación
10 sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxietilamina, o con hidrazina.

15 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base como hidróxido de sodio; o, por ejemplo, un grupo *t*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, como por ejemplo un ácido orgánico como el ácido trifluoroacético; o, por ejemplo, un grupo bencilo que puede
20 eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón; o, por ejemplo, un grupo alilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante el uso de un catalizador de paladio, como acetato de paladio.

Los grupos protectores podrán eliminarse en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales de uso común en el campo de la química o podrán
25 eliminarse durante una etapa de reacción o procesado posterior.

Cuando se necesita una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, esta se puede obtener siguiendo uno de los procedimientos anteriores, utilizando un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada) o por resolución de una forma racémica del compuesto o intermedio
30 utilizando un procedimiento estándar, o por separación cromatográfica de diastereoisómeros (si se obtienen). Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para preparar compuestos y/o intermedios ópticamente activos.

19

De forma análoga, siempre que se requiera un regioisómero puro de un compuesto de la invención, este podrá obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos indicados anteriormente en la presente, utilizándose como material de partida un regioisómero puro; o por resolución de una mezcla de regioisómeros o intermedios mediante un procedimiento estándar.

Métodos para evaluar la potencia enzimática

Actividad de inhibición de ATPasa de la GyrB de *E. coli*: Los compuestos se pueden ensayar para determinar la inhibición de la actividad de ATPasa de la GyrB de *E. coli* empleando un ensayo de detección de fosfato con molibdato de amonio/verde de malaquita (Lanzetta, P. A., L. J. Álvarez, P. S. Reinach, y O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Los ensayos se pueden realizar en placas de múltiples pocillos en reacciones de 30 µl que contienen: tampón Hepes 50 mM pH 7.5, acetato de amonio 75 mM, cloruro de magnesio 8.0 mM, ácido etilendiaminotetraacético 0.5 mM, glicerol al 5%, 1,4-ditio-DL-treitol 1 mM, albúmina sérica bovina 200 nM, 1.6 µg/ml de ADN de esperma de salmón fragmentado, GyrA de *E. coli* 400 pM, GyrB de *E. coli* 400 pM, ATP 250 µM y compuesto en sulfóxido de dimetilo. Las reacciones se pueden detener con 30 µl de reactivo de detección de molibdato de amonio/verde de malaquita con clorhidrato de verde de malaquita 1.2 mM, molibdato de amonio tetrahidratado 8.5 mM y ácido clorhídrico 1 M. Las placas pueden leerse en un lector de absorbancia de placas a 650 nm y los valores de inhibición porcentuales se calculan empleando reacciones que contienen sulfóxido de dimetilo (2%) que representan el 0% de inhibición y reacciones que contienen EDTA (2.4 µM) como controles que representan el 100% de inhibición. Se puede determinar la medida de la CI₅₀ para evaluar la potencia de los compuestos para cada compuesto a partir de reacciones llevadas a cabo en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

Actividad de inhibición de ATPasa de la Topoisomerasa IV de *E. coli*: Los compuestos se pueden ensayar para determinar la inhibición de la actividad de ATPasa de la topoisomerasa IV de *E. coli* como se describe anteriormente para la GyrB de *E. coli*, salvo que las reacciones de 30 µl contenían lo siguiente: tampón TRIS 20 mM pH 8, acetato de amonio 50 mM, cloruro de magnesio 8 mM, glicerol al 5%, 1,4-ditio-DL-treitol 5 mM, Brij-35 al 0.005%, 5 µg/ml de ADN de esperma de salmón fragmentado, ParC de *E. coli* 500 pM, ParE de *E. coli* 500 pM, ATP 160 µM y compuesto en sulfóxido de dimetilo. Se puede determinar la medida de la CI₅₀ para evaluar la potencia de los compuestos para cada compuesto a partir de

reacciones llevadas a cabo en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

El compuesto del Ejemplo 1 se ensayó en un ensayo sustancialmente similar a los ensayos descritos anteriormente para medir la inhibición de ATPasa de la GyrB de *E. coli* y de ATPasa de la Topoisomerasa IV de *E. coli*, y tuvo un valor de $CI_{50} < 200 \mu M$ en ambos
5 ensayos.

Actividad de inhibición de ATPasa de la GyrB de *S. aureus*: Los compuestos se pueden

ensayar para determinar la inhibición de la actividad de ATPasa de la GyrB de *S. aureus* empleando un ensayo de detección de fosfato con molibdato de amonio/verde de malaquita

10 (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach y O. A. Candia, 1979, 100: 95-97). Los ensayos se pueden realizar en placas de múltiples pocillos en reacciones de 30 μl que contienen:

tampón Hepes 50 mM pH 7.5, acetato de amonio 75 mM, cloruro de magnesio 8.0 mM, ácido etilendiaminotetraacético 0.5 mM, glicerol al 5%, 1,4-ditio-DL-treitol 1.0 mM, albúmina sérica bovina 200 nM, 1.0 $\mu g/ml$ de ADN de espermatozoos de salmón fragmentado, GyrA de *E.*

15 *coli* 250 pM, GyrB de *S. aureus* 250 pM, ATP 250 μM y compuesto en sulfóxido de dimetilo.

Las reacciones se pueden detener con 30 μl de reactivo de detección de molibdato de

amonio/verde de malaquita con clorhidrato de verde de malaquita 1.2 mM, molibdato de amonio tetrahidratado 8.5 mM y ácido clorhídrico 1 M. Las placas se pueden leer en un

lector de placas de absorbancia a 650 nm y los valores de inhibición porcentuales se pueden

20 calcular empleando reacciones que contienen sulfóxido de dimetilo (2%) que representan el 0% de inhibición y reacciones que contienen EDTA (2.4 μM) como controles que representan el 100% de inhibición. Se puede determinar la medida de la CI_{50} para evaluar la potencia de

los compuestos para cada compuesto a partir de reacciones llevadas a cabo en presencia de 10 concentraciones de compuesto diferentes.

25 El compuesto del Ejemplo 1 se ensayó en un ensayo sustancialmente similar al ensayo descrito anteriormente para medir la inhibición de ATPasa de la GyrB de *S. aureus* y se descubrió que posee un porcentaje de inhibición de ATPasa de la GyrB de *S. aureus* del 102 % para una concentración de compuesto de 1 μM .

30 Métodos para evaluar la sensibilidad bacteriana

Los compuestos se pueden ensayar para evaluar su actividad antimicrobiana mediante un ensayo de susceptibilidad en medios líquidos. Los compuestos se pueden disolver en sulfóxido de dimetilo y ensayar en 10 diluciones por duplicado en los ensayos de sensibilidad.

Los organismos empleados en el ensayo se pueden cultivar durante la noche en un medio de agar adecuado y después suspender en un medio líquido adecuado para el crecimiento del organismo. La suspensión puede ser una solución McFarland 0.5 y puede hacerse otra dilución 1 a 10 en el mismo medio líquido para preparar la suspensión final del organismo en 100 μ L. Las placas se pueden incubar en las condiciones apropiadas a 37 °C durante 24 horas antes de llevar a cabo las lecturas. Se puede determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) como la menor concentración de fármaco capaz de reducir el crecimiento en un 80% o más.

En un ensayo comparable al anterior, el Ejemplo 1 tuvo una MIC de 0.2 μ M frente a *Streptococcus pneumoniae*.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal, tal como un ser humano, que comprende administrar al animal o humano una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacteriana y son, por lo tanto, de interés debido a sus efectos antibacterianos. En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención inhiben la ADN girasa bacteriana y son, por tanto, de interés debido a sus efectos antibacterianos. En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención inhiben la topoisomerasa IV y, por lo tanto, son de interés debido a sus efectos antibacterianos. En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención inhiben tanto la ADN girasa como la topoisomerasa IV y, por lo tanto, son de interés debido a sus efectos antibacterianos. Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas.

En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Acinetobacter baumannii*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Acinetobacter haemolyticus*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Acinetobacter junii*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección

provocada por *Acinetobacter johnsonii*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Acinetobacter Iwoffi*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Bacteroides bivius*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Bacteroides fragilis*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Burkholderia cepacia*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Campylobacter jejuni*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Chlamydia urealyticus*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Chlamydia pneumoniae*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Chlamydophila pneumoniae*. En un aspecto de la invención, una “infección” o “infección bacteriana” se refiere a una infección provocada por *Clostridium difficile*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Enterobacter aerogenes*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Enterobacter cloacae*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Enterococcus faecalis*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Enterococcus faecium*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Escherichia coli*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Gardnerella vaginalis*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Haemophilus parainfluenzae*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Haemophilus influenzae*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Helicobacter pylori*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Klebsiella pneumoniae*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Legionella pneumophila*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. En

un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Moraxella catarrhalis*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Morganella morganii*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Mycoplasma pneumoniae*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Neisseria gonorrhoeae*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Streptococcus pneumoniae* susceptible a la penicilina. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Peptostreptococcus magnus*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Peptostreptococcus micros*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Peptostreptococcus anaerobius*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Peptostreptococcus prevotii*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Peptostreptococcus tetradius*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Peptostreptococcus vaginalis*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Proteus mirabilis*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Pseudomonas aeruginosa*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus aureus* resistente a quinolonas. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus epidermis* resistente a quinolonas. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Salmonella typhi*. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por *Salmonella paratyphi*. En un aspecto de la

invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Salmonella enteritidis*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Salmonella typhimurium*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Serratia marcescens*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus aureus*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus epidermidis*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus saprophyticus*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Streptococcus agalactiae*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Streptococcus pneumoniae*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Streptococcus pyogenes*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Stenotrophomonas maltophilia*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Ureaplasma urealyticum*. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Staphylococcus epidermis* resistente a la vancomicina. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Mycobacterium tuberculosis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Clostridium perfringens*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Klebsiella oxytoca*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Neisseria meningitidis*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Fusobacterium spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección

provocada por *Peptococcus spp.* En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por *Proteus vulgaris*. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por estafilococos coagulasa negativos (incluidos *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus saprophyticus*).

En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Acinetobacter spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Bacteroides spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Burkholderia spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Campylobacter spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Chlamydia spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Chlamydophila spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Clostridium spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Enterobacter spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Enterococcus spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Escherichia spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Gardnerella spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Haemophilus spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Helicobacter spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Klebsiella spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Legionella spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Moraxella spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Morganella spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Mycoplasma spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Neisseria spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección

bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Peptostreptococcus spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Proteus spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Pseudomonas spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Salmonella spp.* En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Serratia spp.* En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Staphylococcus spp.* En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Streptococcus spp.* En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Stenotrophomonas spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Ureaplasma spp.* En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por aerobios. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por anaerobios. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por anaerobios facultativos. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por bacterias gram positivas. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por bacterias gram negativas. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por bacterias gram variables. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección provocada por patógenos respiratorios atípicos. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por bacterias entéricas. En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Shigella spp.* En un aspecto de la invención, una "infección" o "infección bacteriana" se refiere a una infección provocada por *Citrobacter*.

En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección ginecológica. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección del tracto respiratorio (ITR). En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una enfermedad de transmisión sexual. En un aspecto de la invención, "infección" o "infección bacteriana" hace referencia a una infección del tracto urinario. En un aspecto de la invención, "infección" o



“infección bacteriana” hace referencia a la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC). En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la otitis aguda media. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la sinusitis aguda. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección provocada por bacterias resistentes a fármacos. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la septicemia relacionada con catéteres. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia al chancroide. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la clamidia. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección de la piel o de la estructura de la piel complicada. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a una infección de la piel o de la estructura de la piel no complicada. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la endocarditis. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la neutropenia febril. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la cervicitis gonocócica. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la uretritis gonocócica. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la neumonía intrahospitalaria (NIH). En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la osteomielitis. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la septicemia. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la sífilis. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la neumonía asociada a ventiladores. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a infecciones intraabdominales. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la gonorrea. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la meningitis. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia al tétanos. En un aspecto de la invención, “infección” o “infección bacteriana” hace referencia a la tuberculosis.

En una realización, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas incluidas, pero sin limitarse a, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura

de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones provocadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la
5 meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina.

De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una
10 cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un método para inhibir la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho
15 animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente.

De acuerdo con otra característica de la invención se proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que requiere dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de
20 un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un método para tratar una infección bacteriana que se selecciona entre neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación
25 aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones provocadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la
30 vancomicina en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente.

Otra característica de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este para emplear como medicamento. Convenientemente, el medicamento es un agente antibacteriano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para emplear en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para emplear en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De esta forma, de acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana que se selecciona entre neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones provocadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Así pues, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto
5 de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana que se selecciona entre neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e
10 infecciones provocadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Para emplear un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de
15 este (denominado “un compuesto de esta invención” en lo sucesivo, en esta sección referente a composición farmacéutica) en el tratamiento terapéutico (incluido profiláctico) de mamíferos, incluidos los seres humanos, en particular en el tratamiento de una infección, se suele formular conforme con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica.

20 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente en
25 la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, asociado con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para emplear en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se define anteriormente
30 en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, asociado con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para emplear en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se define anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, asociado con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se define anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, asociado con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana que se selecciona entre neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones provocadas por bacterias resistentes a fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

La composición de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo, en forma de una solución acuosa u oleosa estéril para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o en forma de un supositorio para la administración rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la técnica. Así pues, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para formular comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y disgregantes como almidón de maíz o ácido

algénico; agentes aglutinantes como almidón; agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; conservantes como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y antioxidantes como ácido ascórbico. Las formulaciones en forma de comprimidos pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia
5 utilizando en ambos casos agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo,
10 carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de un polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto o goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes como lecitina o productos de la condensación de óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno); o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido
20 de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de sorbitol polioxietilenado; o productos de la condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol; o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de sorbitol polioxietilenado; o productos de la condensación de óxido de
25 etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como por ejemplo monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes (como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (como ácido ascórbico), agentes colorantes, saborizantes y/o edulcorantes (como sacarosa, sacarina o aspartamo).

30 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los

edulcorantes, como los mencionados anteriormente, y los saborizantes pueden agregarse para proporcionar un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse agregando un antioxidante como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones oleoacuosas. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, como por ejemplo parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos aceites. Los agentes emulsionantes adecuados son, por ejemplo, gomas naturales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos naturales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán), y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con un óxido de etileno como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con los procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Un preparado inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico aceptable para la administración parenteral, como por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden presentarse en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales como hidrocarburos fluorados

volátiles o hidrocarburos y el dispositivo de aerosol puede diseñarse convenientemente para dispensar una cantidad controlada de principio activo.

Para consultar más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación preparada para la administración a humanos por vía oral contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 2 g de principio activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para consultar más información sobre las vías de administración y regímenes de dosificación, se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Los compuestos de la invención descritos en la presente pueden aplicarse como terapia única o pueden involucrar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la administración simultánea, consecutiva o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Cuando la administración es consecutiva o por separado, la demora en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación. Los tipos y las sustancias adecuadas se pueden seleccionar entre una o más de los siguientes:

i) otros agentes antibacterianos, por ejemplo macrólidos, p. ej., eritromicina, azitromicina o claritromicina; quinolonas, p. ej., ciprofloxacina o levofloxacina; β -lactamas, p. ej., penicilinas, p. ej., amoxicilina o piperacilina; cefalosporinas, p. ej., ceftriaxona o ceftazidima; carbapenemas, p. ej., meropenem o imipenem, etc.; aminoglucósidos, p. ej., gentamicina o tobramicina; u oxazolidinonas; y/o

ii) agentes antiinfecciosos, por ejemplo, un triazol antifúngico, p. ej., o anfotericina; y/o

iii) agentes terapéuticos proteicos biológicos, por ejemplo, anticuerpos, citocinas, productos proteicos bactericidas/que incrementan la permeabilidad (BPI); y/o

iv) inhibidores de la bomba de eflujo.

Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente quimioterapéutico seleccionado entre:

5 i) uno o más agentes antibacterianos adicionales; y/o

ii) uno o más agentes antiinfecciosos; y/o

iii) agentes terapéuticos proteicos biológicos, por ejemplo, anticuerpos, citocinas, productos proteicos bactericidas/que incrementan la permeabilidad (BPI); y/o

iv) uno o más inhibidores de la bomba de eflujo.

10 En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar una infección bacteriana en un animal, tal como un ser humano, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente quimioterapéutico seleccionado entre:

i) uno o más agentes antibacterianos adicionales; y/o

15 ii) uno o más agentes antiinfecciosos; y/o

iii) agentes terapéuticos proteicos biológicos, por ejemplo, anticuerpos, citocinas, productos proteicos bactericidas/que incrementan la permeabilidad (BPI); y/o

iv) uno o más inhibidores de la bomba de eflujo.

Como se mencionó anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente según el huésped tratado, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad tratada y si se administra o no un agente quimioterapéutico adicional combinado con un compuesto de la invención. Preferentemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente según el huésped tratado, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad que se está tratando y si se administra o no un agente quimioterapéutico adicional combinado con un compuesto de la invención. En consecuencia, la dosis óptima podrá ser determinada por el médico que esté tratando a cualquier paciente particular.

Como se indicó anteriormente, una realización de la presente invención se refiere al tratamiento o la prevención de enfermedades provocadas por infecciones bacterianas, donde

la bacteria comprende una enzima ATPasa de la GyrB o ATPasa de la topoisomerasa IV. "Tratar a un sujeto que padece una enfermedad provocada por una infección bacteriana" incluye alcanzar, de manera parcial o sustancial, uno o más de los siguientes objetivos: reducir o aliviar el progreso, la gravedad y/o duración de la infección; detener la propagación de una infección; mejorar un síntoma o indicador clínico asociado con la infección (como componentes tisulares o séricos) y prevenir la reincidencia de la infección.

Como se emplea en la presente, la expresión "prevenir una infección bacteriana" se refiere a la reducción del riesgo de contraer una infección o a la reducción o inhibición de la reincidencia de la infección. En una realización preferida, un compuesto de la invención se administra como medida preventiva a un paciente, preferentemente un ser humano, antes de que se lleve a cabo una intervención quirúrgica en el paciente para prevenir una infección.

Como se emplea en la presente, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de esta invención para el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana que es suficiente como para prevenir el inicio de una infección, reducir o mejorar la gravedad, duración o el progreso de una infección, prevenir el avance de una infección, provocar el retroceso de una infección, prevenir la reincidencia, el desarrollo, el inicio o la progresión de un síntoma asociado con una infección, o mejorar el o los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

También se aplican las diferentes características referentes a la elaboración de medicamentos, composiciones farmacéuticas, los procesos, métodos y usos anteriores a las realizaciones alternativas y particulares de los compuestos de la invención que se describen en la presente.

Ejemplo

A continuación, la invención se ilustra, pero sin que quede limitada, mediante los siguientes ejemplos, en los que, a menos que se indique lo contrario:

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotatoria al vacío, y los

procedimientos de preparación se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración.

- (ii) las operaciones se llevaron generalmente a cabo a temperatura ambiente, esto suele ser en el intervalo de 18 a 26 °C y sin excluir el aire, a menos que se establezca lo contrario o a menos que el experto en la técnica trabaje en una atmósfera inerte;
- 5 (iii) se utilizó cromatografía en columna (mediante el procedimiento flash) para purificar los compuestos y, a menos que se establezca lo contrario, se llevó a cabo en sílice de Merck Kieselgel (art. 9385);
- (iv) se proporcionan los rendimientos con fines meramente ilustrativos y no son
- 10 necesariamente los máximos alcanzables;
- la estructura de los productos finales de la invención se confirmó generalmente mediante RMN y técnicas de espectros de masas; se citan los espectros de la resonancia magnética de protón, los cuales, a menos que se establezca lo contrario, se determinaron generalmente en DMSO-d₆ por medio de un espectrómetro Bruker DRX-300 que operaba con una fuerza de
- 15 campo de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en partes por millón, campo bajo, con tetrametilsilano como patrón interno (escala δ), y las multiplicidades de los picos se presentan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; AB o dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete, m, multiplete; a, ancho; los datos de los espectros de masas por bombardeo rápido de átomos (FAB) generalmente se
- 20 obtuvieron utilizando un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) en modo de electronebulización y, cuando correspondió, los datos de iones positivos o negativos se recabaron utilizando un Agilent 1100series LC/MSD equipado con Sedex 75ELSD en modo de ionización química a presión atmosférica y, cuando correspondió, se recabaron los datos de iones positivos o negativos; los espectros de masas (MS) se procesaron con una energía de
- 25 electrón de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (CI) utilizando una sonda de exposición directa; donde se indique, la ionización se llevó a cabo mediante impacto electrónico (EI), bombardeo rápido de átomos (FAB) o electronebulización (ESP); se proporcionan los valores para m/z; generalmente, se detallan solamente los iones que indican la masa original;
- 30 (vi) cada intermedio se purificó hasta alcanzar el estándar requerido para la etapa siguiente y se caracterizó con suficiente detalle como para confirmar que la estructura asignada fuera la correcta; la pureza se evaluó mediante cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía

en capa fina o RMN y la identidad se determinó mediante espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía de masas o espectroscopía de RMN, según correspondiera;

(vii) pueden emplearse las siguientes abreviaturas:

ACN es acetonitrilo;

5 CDCl₃ es cloroformo deuterado;

DBU es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;

DCM es diclorometano;

DIEA es diisopropiletilamina;

DMF es *N,N*-dimetilformamida;

10 DMSO es sulfóxido de dimetilo;

EDC es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

EtOAc es acetato de etilo;

EtOH es etanol;

HATU es hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*,2,3-triazolo[4,5-

15 b]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio;

HOBT es 1-hidroxibenzotriazol;

MeOH es metanol;

MS es espectroscopía de masas;

TA o ta es temperatura ambiente;

20 MP es material de partida;

TFA es ácido trifluoroacético;

TFAA es anhídrido trifluoroacético;

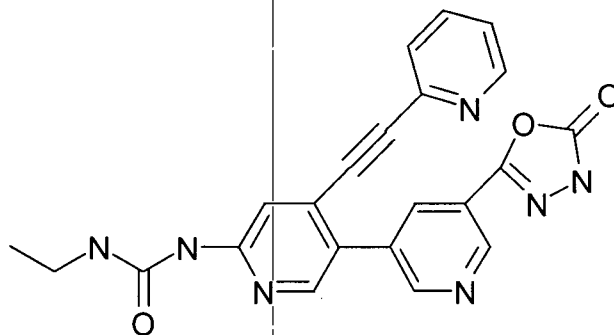
THF es tetrahidrofurano; y

(viii) las temperaturas se indican en °C.

25

Ejemplo 1

1-Etil-3-(5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(piridin-2-iletinil)-3,3'-bipiridin-6-il)urea



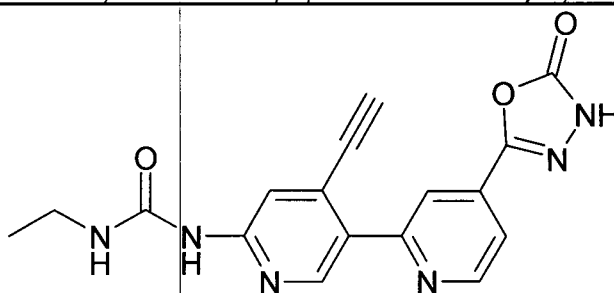
Una mezcla de 1-(4-bromo-5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,3'-bipiridin-6-il)-3-etilurea (Intermedio 1, 62 mg, 0.15 mmol), 2-etinilpiridina (15.78 mg, 0.15 mmol), yoduro de cobre (I) (1.457 mg, 7.65 μ mol), trietilamina (0.064 ml, 0.46 mmol) y dicloruro de bis (trifenilfosfino)paladio (II) (5.37 mg, 7.65 μ mol) se suspendió en acetonitrilo (5 ml) y se calentó durante 6 horas en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluida con Hex/EtOAc) para obtener el producto deseado (28 mg).

10 MS (ESP): 428 (MH^+) para $C_{22}H_{17}N_7O_3$.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1.11(t, 3H); 3.21 (c, 2H); 7.43 (t, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.83 (t, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 9.0 (s, 2H); 9.49 (s, 1H); 12.80 (a, 1H).

15 Ejemplo 2

1-Etil-3-(4-etinil-5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,3'-bipiridin-6-il)urea



Se suspendió 1-etil-3-(5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((trimetilsilil)etinil)-3,3'-bipiridin-6-il)urea (Ejemplo 3, 84mg, 0.20 mmol) en metanol (5 ml). Se agregó NaOH (2 ml, 2.00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó solución acuosa de HCl (2N) hasta un pH de 6.5. Se agregó DCM (10 ml) y se separó la capa

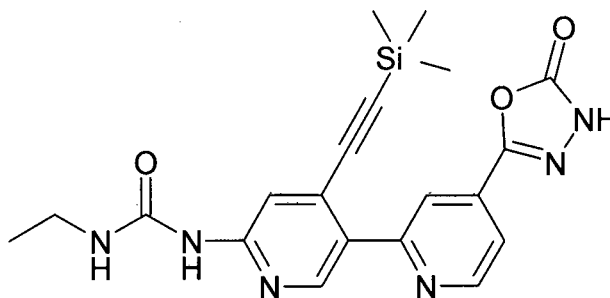
orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con MgSO_4 , posteriormente se filtró y se concentró hasta un volumen de 2 ml. Se agregaron hexanos, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con DCM, se recogió como el producto deseado (25mg).

5 MS (ESP) 351 (MH^+) para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$

^1H -RMN (DMSO-d_6): 1.10 (t, 3H); 3.20 (m, 2H); 4.66 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.34 (m, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.92 (d, 1H); 8.98 (d, 1H); 9.43 (s, 1H); 12.84 (a, 1H) ppm

Ejemplo 3

10 1-Etil-3-(5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((trimetilsilil)etnil)-3,3'-bipiridin-6-il)urea



Se combinaron 1-(4-bromo-5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,3'-bipiridin-6-il)-3-etilurea (Intermedio 1, 400 mg, 0.99 mmol), etniltrimetilsilano (116 mg, 1.18 mmol), yoduro de cobre (I) (18.80 mg, 0.10 mmol), Et_3N (0.550 ml, 3.95 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57.1 mg, 0.05 mmol) en DMF anhidro (10 ml) y se calentó a 80 °C durante 4 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la muestra cruda se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc) para obtener el compuesto del título (160 mg).

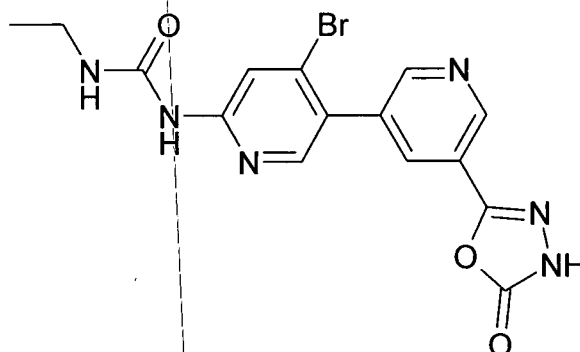
20 MS (ESP) 423 (MH^+) para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}$

^1H -RMN (DMSO-d_6): 0.12 (s, 9H); 1.10 (t, 3H); 3.20 (m, 2H); 7.57 (m, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.92 (d, 1H); 8.99 (d, 1H); 9.41 (s, 1H); 12.86 (s, 1H) ppm

Intermedio 1

25 1-(4-Bromo-5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,3'-bipiridin-6-il)-3-etilurea

- 57 -



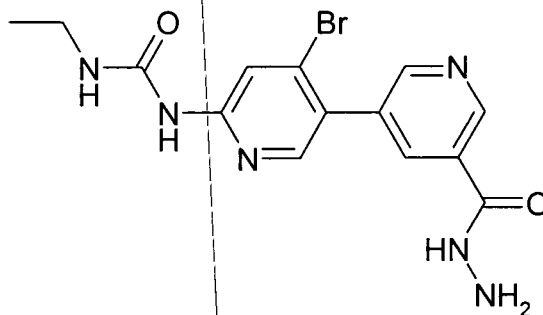
Una mezcla de 1-(4-bromo-5'-(hidrazinacarbonil)-3,3'-bipiridin-6-il)-3-etilurea (Intermedio 2, 60 mg, 0.16 mmol), 1,1'-carbonilbis(1*H*-imidazol) (34.4 mg, 0.21 mmol) y diisopropiletilamina (0.041 ml, 0.24 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 50 °C durante 4 horas y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. El residuo crudo se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (sílice, 5% de metanol en diclorometano) para obtener el producto deseado como un sólido (62 mg).

MS (ESP): 407 (MH⁺) para C₁₅H₁₃BrN₆O₃.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1.09 (t, 3H); 3.19 (t, 2H); 7.48 (t, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.23 (t, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.80 (d, 1H); 9.0 (d, 1H); 9.45 (s, 1H).

Intermedio 2

1-(4-Bromo-5'-(3-etilureido)-3,3'-bipiridin-6-il)-3-etilurea



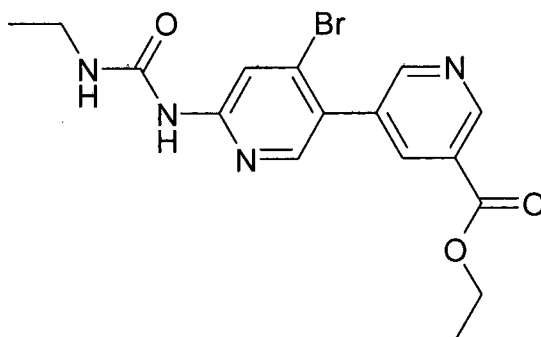
Se mezclaron 4'-bromo-6'-(3-etilureido)-3,3'-bipiridin-5-carboxilato de etilo (Intermedio 3, 1.32 g, 2.85 mmol) e hidrato de hidrazina (1.416 ml, 28.53 mmol) en etanol (20 ml), se calentó a 80 °C durante 2 d y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (920 mg).

MS (ESP): 381 (MH⁺) para C₁₄H₁₅BrN₆O₂

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1.08 (t, 3H); 3.17 (c, 2H); 3.58 (a, 2H); 7.43 (t, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.27 (s, 2H); 8.85 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 9.43 (s, 1H); 11.15 (a, 1H).

Intermedio 3

5 4'-Bromo-6'-(3-etilureido)-3,3'-bipiridin-5-carboxilato de etilo



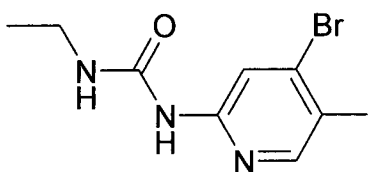
Una mezcla de 1-(4-bromo-5-yodopiridin-2-il)-3-etilurea (Intermedio 4, 1.33 g, 3.59 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de etilo (1.049 g, 3.59 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.415 g, 0.36 mmol) y K₂CO₃ (0.745 g, 5.39 mmol) se suspendió en una mezcla de DMF (10 ml) y agua (1.000 ml). La suspensión se desgasificó y purgó con nitrógeno, y se calentó a 100 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Tras purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice se obtuvo el producto deseado (1.32 g).

15 MS (ESP): 395 (MH⁺) para C₁₆H₁₇BrN₄O₃.

¹H-RMN (CDCl₃): 1.29 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 3.45 (c, 2H); 4.47 (c, 2H); 7.30 (a, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.38 (t, 1H); 8.84 (2s, 2xH); 9.29 (s, 1H).

Intermedio 4

20 1-(4-Bromo-5-yodopiridin-2-il)-3-etilurea



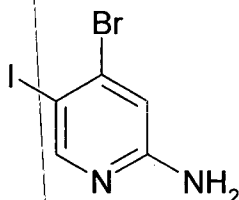
Una solución de 4-bromo-5-yodopiridin-2-amina (Intermedio 5, 3.2g, 10.71 mmol) en cloroformo seco (15 ml) se trató con isocianatoetano (2.52 ml, 32.12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agregó hexano. Se formó el producto deseado como un precipitado que se recogió por filtración (rendimiento: 3.14 g).

MS (ESP⁺): 371 (MH⁺) para C₈H₉BrIN₃O.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1.06 (t, 3H); 3.32 (c, 2H); 7.24 (a, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 9.31 (s, 1H).

10 Intermedio 5

4-Bromo-5-yodopiridin-2-amina



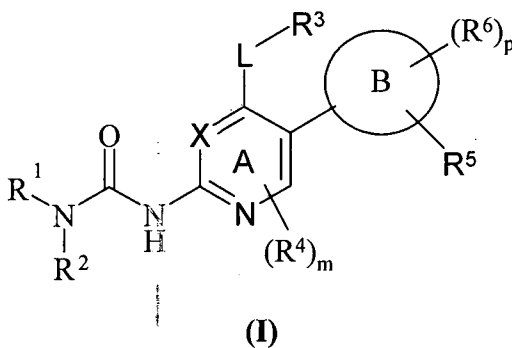
A una solución de 4-bromopiridin-2-amina (2.5 g, 14.45 mmol) en DMF (6 ml)/cloroformo (20 ml) se agregó 1-yodopirrolidin-2,5-diona (6.50 g, 28.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 d. El cloroformo se eliminó a presión reducida y la solución restante se vertió sobre agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). La fase orgánica se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (sílice, eluida con Hex/EtOAc) para obtener el producto deseado (3.2 g).

MS (ESP): 298(MH⁺) para C₅H₄BrIN₂.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 4.51 (a, 2H); 6.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H).

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

X es N, CH o CR⁴;

L es un alquilenoc₁₋₆, -CH=CH-(alquilenoc₁₋₄) o -C≡C-(alquilenoc₁₋₄), donde cuando **L** es -CH=CH-(alquilenoc₁₋₄) o -C≡C-(alquilenoc₁₋₄), el doble o triple enlace es el punto de enlace al anillo A;

R¹ se selecciona entre alquiloc₁₋₆, alquenciloc₂₋₆, alquiniloc₂₋₆ o cicloalquiloc₃₋₆; donde **R**¹ puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **R**⁷;

R² se selecciona entre hidrógeno o alquiloc₁₋₆; donde dicho alquiloc₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxí, nitro y amino;

o **R**¹ y **R**², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo; donde dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más **R**⁸; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de **R**⁹;

R³ es hidrógeno, un alquilo C₁₋₆, un (alquilC₁₋₆)₃sililo, un carbocicliloC₃₋₁₄ o un heterociclilo; donde **R**³ puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más **R**¹⁰; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de **R**¹¹;

R^4 , en cada caso, se selecciona independientemente del grupo conformado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , N -(alquilo C_{1-6})amino, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ amino, y alquilo C_{1-6} -sulfamilo; donde R^4 , en cada caso, ésta opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{12} ;

R^5 es hidrógeno o un heterociclilo; donde dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con un =O, =S o uno o más R^{14} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{17} ;

R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente del grupo conformado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, sulfamilo, =O, =S, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , N -(alquilo C_{1-6})amino, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ amino, alquilo C_{1-6} -S(O) $_a$ - donde a es 0, 1 ó 2, N -(alquilo C_{1-6})sulfamilo, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ sulfamilo, alquilo C_{1-6} -sulfonilamino, carbociclico C_{3-14} y heterociclilo; donde R^6 , en cada caso, está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{16} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{13} ;

m es 0 ó 1;

p es 0, 1, 2 ó 3;

El **anillo B** es carbociclico C_{3-14} o heterociclilo; donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{15} ; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo;

R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son sustituyentes en carbono que, en cada caso, se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamilo, mercapto, sulfamilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} -oxi, N -(alquilo C_{1-6})amino, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ amino, alcanilo C_{1-6} -amino, N -(alquilo C_{1-6})carbamilo, N,N -(alquilo C_{1-6}) $_2$ carbamilo, alquilo C_{1-6} S(O) $_a$ - donde a es 0, 1 ó 2,

- 62 -

alcoxiC₁₋₆-carbonilo, alcoxiC₁₋₆-carbonilamino, *N*-(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, *N,N*-(alquilC₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilC₁₋₆-sulfonilamino, -L²-carbocicliloC₃₋₆ o -L²-heterociclilo; donde R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ independientemente unos de otros pueden estar opcionalmente sustituidos en uno o más carbonos con uno o más R¹⁹; y donde, si dicho

5 heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²⁰; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo;

L² es un enlace directo, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁸)C(O)-, -C(O)N(R¹⁸)-, -S(O)_p-,

10 -SO₂N(R¹⁸)- o -N(R¹⁸)SO₂-; donde R¹⁸, en cada caso, es independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₄ y p es 0-2;

R⁹, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷ y R²⁰, en cada caso, se seleccionan independientemente entre alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alcanoíloC₁₋₆, alquilC₁₋₆-sulfonilo, alcoxiC₁₋₆-carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquilC₁₋₆)carbamoilo, *N,N*-(alquilC₁₋₆)carbamoilo, bencilo,

15 benciloxicarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo; donde R⁹, R¹¹, R¹³, R¹⁵, R¹⁷ y R²⁰ independientemente unos de otros pueden estar opcionalmente sustituidos en carbono con uno o más R²³; y

R¹⁹ y R²³, en cada caso, se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo,

20 metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o

25 *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es CH.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es N.

30

4. El compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3, donde L es -C≡C-(alquilenoc₁₋₄).

5. El compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3, donde L es -C=C-(alquilenoc₁₋₄).

6. El compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3, donde L es un alquilenoc₁₋₆.
7. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-6, donde el anillo B es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde, si dicho heteroarilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁵; y donde, si dicho heteroarilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anillo B es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o tiazolilo; donde cada =N- del piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o tiazolilo puede estar opcional e independientemente sustituido con un grupo oxo; y donde el resto -S- del tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo.
9. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-6, donde el anillo B es un heterociclilo bicíclico, donde, si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁵; y donde, si dicho heterociclilo contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo.
10. El compuesto de la reivindicación 9, donde el anillo B es un quinoxalinilo o 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona; donde cada resto -NH- de la 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona puede estar opcional e independientemente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁵; y donde cada =N- del quinoxalinilo o la 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona puede estar opcional e independientemente sustituido con un grupo oxo; y donde el resto -S- de la 5,6-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R¹ es un alquiloC₁₋₆.
12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R¹ es etilo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^2 es hidrógeno.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^3 es un
5 heteroarilo de 5 ó 6 miembros; donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en
uno o más átomos de carbono con uno o más R^{10} ; y donde, si dicho heteroarilo contiene un
resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo y ese
azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si dicho
heteroarilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un
10 grupo seleccionado de R^{11} .

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde R^3 es piridinilo.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde R^3 es hidrógeno.
15

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde R^3 es trimetilsililo.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^5 es un
heterociclilo aromático de 5 miembros; donde el heterociclilo puede estar opcionalmente
20 sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más R^{14} ; y donde, si dicho heterociclilo
contiene un resto =N- o -S-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo
oxo y ese azufre puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo; y donde, si
dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido
con un grupo seleccionado de R^{17} .

25

19. El compuesto de la reivindicación 18, donde R^5 se selecciona del grupo conformado por
1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1*H*-pirazolilo, 3*H*-
1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo, morfolinilo, 4,5-dihidrooxazolilo y 1*H*-1,2,4-triazolilo,
donde el 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1*H*-
30 pirazolilo, 3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo, morfolinilo, 4,5-dihidrooxazolilo y 1*H*-
1,2,4-triazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con
uno o más R^{14} ; y donde el resto =N- del 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1*H*-tetrazolilo,
1,2,4-oxadiazolilo, 1*H*-pirazolilo, 3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo, 4,5-

dihidrooxazolilo y 1*H*-1,2,4-triazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo oxo y el resto -S- del 1,3,4-tiadiazolilo o 3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo; y donde el resto -NH- del 1*H*-tetrazolilo, 1*H*-pirazolilo, 3*H*-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, 1*H*-imidazolilo, morfolinilo o 1*H*-1,2,4-triazolilo puede estar
5 opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R¹⁷.

20. El compuesto de la reivindicación 18 ó 19, donde R¹⁴ se selecciona del grupo conformado por alquiloC₁₋₄ o hidroxilo.

10 21. El compuesto de la reivindicación 18, 19 ó 20, donde R¹⁷ es alquiloC₁₋₄.

22. El compuesto de la reivindicación 18, donde R⁵ es 5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

15 23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde m es 0.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde p es 0.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde p es 1.

20 26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

25 27. Un método para inhibir la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 28. Un método para producir un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

29. Un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente que lo requiera, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 30. El método de la reivindicación 29, donde la infección bacteriana se selecciona del grupo conformado por neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario e infecciones provocadas por bacterias resistentes a
10 fármacos tales como *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, donde el animal de sangre
15 caliente es un ser humano.

32. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente.

20 33. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente.

25 34. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

30 35. El uso de la reivindicación 34, donde la infección bacteriana se selecciona del grupo conformado por neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis,

endocarditis, infecciones del tracto urinario, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina.

5 36. El uso de las reivindicaciones 32 a 35, donde el animal de sangre caliente es un ser humano.

37. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de
10 sangre caliente.

38. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la inhibición de la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV bacterianas en un animal de sangre caliente.

15 39. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente.

20 40. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, infecciones de la piel y la estructura de la piel, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, otitis media aguda, sepsis relacionada con catéteres, neutropenia febril, osteomielitis, endocarditis, infecciones del tracto urinario, *Streptococcus*
25 *pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2009/050622

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV. C07D413/14 A61K31/435 A61P31/04		
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA		
Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)		
C07D A61K A61P		
Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)		
EP0-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	WO 86/03941 A (UNION CARBIDE CORP [US]) 17 de julio de 1986 (1986-07-17) reivindicación 1	1-40
Y	WO 02/060879 A (VERTEX PHARMA [US]; GRILLOT ANNE-LAURE [US]; CHARIFSON PAUL [US]; STAM) 8 de agosto de 2002 (2002-09-08) reivindicación 1	1-40
Y	WO 2006/092599 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; GRAVE) 8 de septiembre de 2006 (2006-09-08) reivindicación 1	1-40
P,X	WO 2008/068470 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREGORY STEVEN[]) 12 de junio de 2008 (2008-06-12) reivindicación 1	1-40
☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.		
☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención	
"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado	
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia	
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio	"G" documento que forma parte de la misma familia de patentes	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional	
16 de julio de 2009	31/07/2009	
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional	Funcionario autorizado	
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016	Bareyt, Sébastien	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional N°
PCT/GB2009/050622

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 8603941 A	17-07-1986	AU 599313 B2	19-07-1990
		AU 5300686 A	29-07-1986
		BR 8507149 A	31-03-1987
		CN 85109721 A	15-07-1987
		DK 408286 A	17-10-1986
		EP 0211004 A1	25-02-1987
		FI 863490 A	28-08-1986
		GR 853141 A1	25-04-1986
		HU 43033 A2	28-09-1987
		JP 62501418 T	11-06-1987
		NO 863463 A	27-10-1986
		NZ 214755 A	26-04-1990
		OA 8537 A	30-09-1988
		PL 257207 A1	19-10-1987
		PT 81768 A	02-01-1986
		US 5135953 A	04-08-1992
		US 5420163 A	30-05-1995
WO 02060879 A	08-08-2002	AR 054963 A1	01-08-2007
		AT 375983 T	15-11-2007
		BR 0116216 A	17-08-2004
		CA 2433197 A1	08-08-2002
		CN 1481368 A	10-03-2004
		DE 60131015 T2	10-07-2008
		DK 1341769 T3	28-01-2008
		EP 1341769 A2	10-09-2003
		ES 2294046 T3	01-04-2008
		HK 1061851 A1	17-11-2006
		HU 0303494 A2	28-01-2004
		JP 2004518684 T	24-06-2004
		JP 2009102449 A	14-05-2009
		MX PA03005298 A	06-10-2003
		NO 20032668 A	12-06-2003
		NZ 526241 A	26-01-2007
		PL 362691 A1	02-11-2004
		PT 1341769 E	31-12-2007
WO 2006092599 A	08-09-2006	CN 101171247 A	30-04-2008
		EP 1861393 A2	05-12-2007
		JP 2008531671 T	14-08-2008
		US 2008269214 A1	30-10-2008
WO 2008068470 A	12-06-2008	AR 064130 A1	11-03-2009
		CL 34702007 A1	22-08-2008
		US 2008132546 A1	05-06-2008
		UY 30759 A1	31-07-2008

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103331-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2009/050622	International filing date (day/month/year) 04/06/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/06/2008
Applicant ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/050622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/14 A61K31/435 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal; WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 86/03941 A (UNION CARBIDE CORP [US]) 17 July 1986 (1986-07-17) claim 1	1-40
Y	WO 02/060879 A (VERTEX PHARMA [US]; GRILLOT ANNE-LAURE [US]; CHARIFSON PAUL [US]; STAM) 8 August 2002 (2002-08-08) claim 1	1-40
Y	WO 2006/092599 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; GRAVE) 8 September 2006 (2006-09-08) claim 1	1-40
P,X	WO 2008/068470 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREGORY STEVEN []) 12 June 2008 (2008-06-12) claim 1	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2009

Date of mailing of the international search report

31/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/050622

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8603941	A	17-07-1986	AU 599313 B2	19-07-1990
			AU 5300686 A	29-07-1986
			BR 8507149 A	31-03-1987
			CN 85109721 A	15-07-1987
			DK 408286 A	17-10-1986
			EP 0211004 A1	25-02-1987
			FI 863490 A	28-08-1986
			GR 853141 A1	25-04-1986
			HU 43033 A2	28-09-1987
			JP 62501418 T	11-06-1987
			NO 863463 A	27-10-1986
			NZ 214755 A	26-04-1990
			OA 8537 A	30-09-1988
			PL 257207 A1	19-10-1987
			PT 81768 A	02-01-1986
			US 5135953 A	04-08-1992
			US 5420163 A	30-05-1995
WO 02060879	A	08-08-2002	AR 054963 A1	01-08-2007
			AT 375983 T	15-11-2007
			BR 0116216 A	17-08-2004
			CA 2433197 A1	08-08-2002
			CN 1481368 A	10-03-2004
			DE 60131015 T2	10-07-2008
			DK 1341769 T3	28-01-2008
			EP 1341769 A2	10-09-2003
			ES 2294046 T3	01-04-2008
			HK 1061851 A1	17-11-2006
			HU 0303494 A2	28-01-2004
			JP 2004518684 T	24-06-2004
			JP 2009102449 A	14-05-2009
			MX PA03005298 A	06-10-2003
			NO 20032668 A	12-06-2003
			NZ 526241 A	26-01-2007
			PL 362691 A1	02-11-2004
			PT 1341769 E	31-12-2007
WO 2006092599	A	08-09-2006	CN 101171247 A	30-04-2008
			EP 1861393 A2	05-12-2007
			JP 2008531671 T	14-08-2008
			US 2008269214 A1	30-10-2008
WO 2008068470	A	12-06-2008	AR 064130 A1	11-03-2009
			CL 34702007 A1	22-08-2008
			US 2008132546 A1	05-06-2008
			UY 30759 A1	31-07-2008



No. 10-152252- -00000-0000

Fecha: 2010-12-02 16:53:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 89

90

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 152252
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/050622
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	002204

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

11 FEB. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 152252
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/050622
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

02205

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

11 FEB. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11