

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 932**

51 Int. Cl.:

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2009 E 09770902 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2307365**

54 Título: **Síntesis y uso de agentes antibacterianos heterocíclicos**

30 Prioridad:

25.06.2008 US 75383

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

24.06.2013

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**REDDY, PANDURANGA ADULLA P.;
MANSOOR, UMAR FARUK y
SIDDIQUI, M. ARSHAD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 408 932 T3

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

DESCRIPCIÓN

Síntesis y uso de agentes antibacterianos heterocíclicos.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a heterociclos que pueden inhibir la UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC) y, como resultado, tienen actividad antimicrobiana.

Antecedentes de la invención

10 El lípido A es el anclaje hidrofóbico de los lipopolisacáricos (LPS) y constituye el principal componente lipídico de la monocapa externa de la membrana externa de las bacterias gram-negativas. El lípido A es necesario para el crecimiento bacteriano, y la inhibición de su biosíntesis resulta letal para las bacterias. Además, el bloqueo de la biosíntesis del lípido A aumenta la sensibilidad de las bacterias frente a otros antibióticos.

15 Una de las enzimas clave en la biosíntesis del lípido A bacteriano es LpxC. La LpxC cataliza la eliminación del grupo N-acetilo de la UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-N-acetilglucosamina. En las bacterias gram-negativas, la enzima LpxC es fundamental para la biosíntesis del lípido A, y está notablemente ausente de los genomas de mamíferos. Puesto que la LpxC es fundamental para la biosíntesis del lípido A y la inhibición de la biosíntesis del lípido A resulta letal para las bacterias, los inhibidores de LpxC presentan utilidad como antibióticos. Además, la ausencia de la LpxC de los genomas de mamíferos reduce la toxicidad potencial de los inhibidores de LpxC en mamíferos. Por consiguiente, la LpxC es una diana atractiva para el descubrimiento de fármacos antibacterianos.

La patente de EEUU 5.925.659 enseña que ciertos compuestos de hidroxamato heterocíclicos, en particular compuestos de oxazolina, tienen la capacidad de inhibir la LpxC.

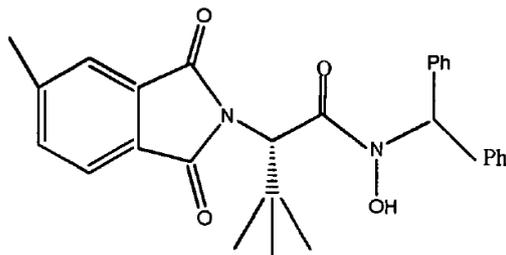
20 El documento WO2004/00744 se refiere a derivados de N-hidroxiamida que tienen actividad inhibidora de LpxC y, por tanto, poseen actividad antibacteriana.

El documento WO2004/062601 también se refiere a inhibidores de molécula pequeña de LpxC.

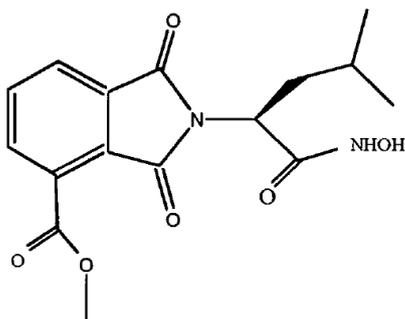
El documento WO2007/064732 se refiere a derivados de N-hidroxiamida que tienen actividad inhibidora de LpxC y, por tanto, poseen actividad antibacteriana.

25 El documento WO2008/027466 también se refiere a inhibidores de molécula pequeña de LpxC.

El documento JP-A-2002088046 (Japan Science and Tech Corp.) divulga:



El documento WO-A-9941276 (Molecumetics Limited) divulga:



como mimético de lámina-β, y un inhibidor de proteasas (de las metaloproteinasas leucina aminopeptidasa M y

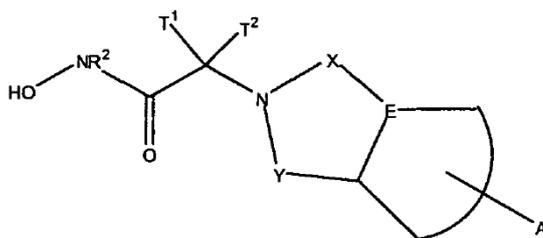
termolisina).

El documento WO-A-9941246 (Du Pont Pharmaceuticals Company) divulga derivados de sulfonamida cíclicos como inhibidores de metaloproteinasas.

5 En la técnica son necesarios inhibidores de molécula pequeña de la LpxC como agentes antibacterianos potenciales.

Sumario de la invención

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



Fórmula (I)

y sus sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables,

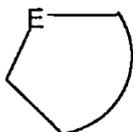
10 en la que:

T¹ es H, y T² es etilo o isopropilo, en la que dicho etilo o isopropilo está sustituido con -OH o NH₂;

X es C(O);

Y es C(O) o CH₂;

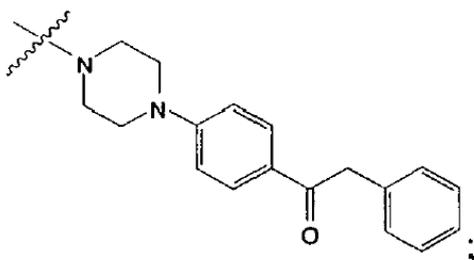
E es C, CH, o N;



15 es un anillo de seis miembros seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclenilo y heterociclilo;

A se selecciona del grupo que consiste en etinilo, fenilo, fenilmetilo, piperidina, piperazina, bromo y cloro, en la que dicho etinilo, fenilo, fenilmetilo, piperidina, y piperazina pueden estar no sustituidos o sustituidos con un fenilo adicional o un etinilo adicional; en la que dicho fenilo adicional puede estar no sustituido o sustituido con otro fenilo o etinilo, y también en la que dicho otro fenilo puede estar no sustituido o sustituido con aún otro fenilo; y en la que dicho etinilo adicional está sustituido con otro fenilo, en la que dicho otro fenilo puede estar no sustituido o sustituido con aún otro fenilo;

20 o A es



R² es hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I) como inhibidores de LpxC, procedimientos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, procedimientos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y describe procedimientos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas con LpxC, utilizando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

En otro aspecto, se describe un procedimiento para tratar infecciones microbianas.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I), un agente terapéutico adicional para tratar una enfermedad mediada por el receptor de LpxC, y un vehículo farmacéutico.

Descripción detallada de la invención

En varias de sus realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son una nueva clase de inhibidores de LpxC, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos, procedimientos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y describe procedimientos de tratamiento, prevención o mejora de infecciones microbianas.

del grupo que consiste en halógeno, -OH, O-arilo, O-cicloalquenilo, -O-cicloalquilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-aralquilo, -O-aralquenilo, -O-cicloalquenilalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -SH, S-arilo, S-cicloalquenilo, -S-cicloalquilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-aralquilo, -S-aralquenilo, -S-cicloalquenilalquilo, y -S-cicloalquilalquilo, -NH₂, -NH-arilo, -NH-cicloalquenilo, -NH-cicloalquilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclenilo, -NH-heterociclilo, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-aralquilo, -NH-aralquenilo, -NH-ciclenilalquilo, -NH-cicloalquilalquilo, arilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, en los que cada uno de dichos O-arilo, O-cicloalquenilo, -O-cicloalquilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-aralquilo, -O-aralquenilo, -O-cicloalquenilalquilo, -O-cicloalquilalquilo, S-arilo, S-cicloalquenilo, -S-cicloalquilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-aralquilo, -S-aralquenilo, -S-cicloalquenilalquilo, -S-cicloalquilalquilo, -NH-arilo, -NH-cicloalquenilo, -NH-cicloalquilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclenilo, -NH-heterociclilo, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-aralquilo, -NH-aralquenilo, -NH-cicloalquenilalquilo, -NH-cicloalquilalquilo, arilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo y alquinilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, O-arilo, O-cicloalquenilo, -O-cicloalquilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-aralquilo, -O-aralquenilo, -O-cicloalquenilalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -SH, S-arilo, S-cicloalquenilo, -S-cicloalquilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-aralquilo, -S-aralquenilo, -S-cicloalquenilalquilo, -S-cicloalquilalquilo, -NH-arilo, -NH-cicloalquenilo, -NH-cicloalquilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclenilo, -NH-heterociclilo, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-aralquilo, -NH-aralquenilo, -NH-cicloalquenilalquilo, -NH-cicloalquilalquilo, arilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo y alquinilo;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y heterociclenilo, en el que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y heterociclenilo puede estar no sustituido o sustituido con hasta tres restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilalquilo, -OH, O-arilo, O-cicloalquenilo, -O-cicloalquilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclenilo, -O-heterociclilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-aralquilo, -O-aralquenilo, -O-cicloalquenilalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -SH, S-arilo, S-cicloalquenilo, -S-cicloalquilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclenilo, -S-heterociclilo, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-aralquilo, -S-aralquenilo, -S-cicloalquenilalquilo, -S-cicloalquilalquilo, -NH₂, -NH-arilo, -NH-cicloalquenilo, -NH-cicloalquilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterociclenilo, -NH-heterociclilo, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-aralquilo, -NH-aralquenilo, -NH-cicloalquenilalquilo, y -NH-cicloalquilalquilo.

El compuesto según la reivindicación 1, en el que T¹ y T² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo(C₁-C₈), en el que dicho alquilo(C₁-C₈) puede estar no sustituido o sustituido con uno o más restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, -OH, NH₂.

En otro aspecto, la invención proporciona una nueva clase de compuestos como inhibidores de LpxC, procedimientos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, procedimientos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y procedimientos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades

asociadas con LpxC, utilizando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar infecciones microbianas.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I), un agente terapéutico adicional para tratar una enfermedad mediada por el receptor de LpxC, y un vehículo farmacéutico.

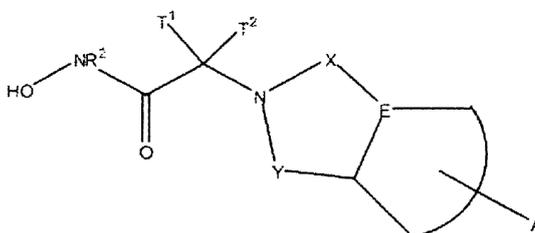
5

Descripción detallada de la invención

En varias de sus realizaciones, la presente invención proporciona una nueva clase de inhibidores de LpxC, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos, procedimientos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y procedimientos de tratamiento, prevención o mejora de infecciones microbianas.

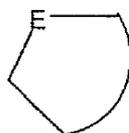
10

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, que se representan mediante la fórmula estructural (I):



(I)

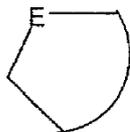
En una realización,



es fenilo, en el que E es C o CH.

15

En otra realización,



es piperazina, en la que E es N.

En una realización, A es alquinilo, en el que dicho alquinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con un fenilo adicional.

20

En otra realización, A es etinilo, en el que dicho etinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es etinilo, en el que dicho etinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o para-sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es etinilo, en el que dicho etinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o meta-sustituido con un fenilo adicional.

25

En una realización, A es fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo está sustituido con fenilo.

En otra realización, A es fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con etinilo, en el que

dicho etinilo está sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o para-sustituido con un fenilo adicional.

5 En una realización, A es aralquilo, en el que dicho aralquilo está sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo esta sustituido con arilo.

En otra realización, A es fenilalquilo, en el que dicho fenilalquilo está sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo esta sustituido con arilo.

10 En otra realización, A es fenilmetilo, en el que dicho fenilmetilo está sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo esta sustituido con arilo.

En otra realización, A es fenilmetilo, en el que dicho fenilmetilo está sustituido con etinilo, en el que dicho etinilo esta sustituido con arilo.

En otra realización, A es fenilmetilo, en el que dicho fenilmetilo está sustituido con etinilo, en el que dicho etinilo esta sustituido con fenilo.

15 En otra realización, A es fenilmetilo, en el que dicho fenilmetilo está para-sustituido con etinilo, en el que dicho etinilo esta sustituido con fenilo.

En otra realización, A es fenilmetilo, en el que dicho fenilmetilo está para-sustituido con fenilo.

En una realización, A es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con un fenilo adicional.

20 En otra realización, A es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta para-sustituido con un fenilo adicional.

25 En otra realización, A es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo está sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo está sustituido con fenilo.

En otra realización, A es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta para-sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo está sustituido con un fenilo adicional.

30 En otra realización, A es piperidinilo, en el que dicho piperidinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta para-sustituido con etinilo, en el que dicho etinilo está sustituido con un fenilo adicional.

En una realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está sustituido con fenilo.

En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está para-sustituido con fenilo.

35 En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está sustituido con fenilo, en el que además dicho fenilo esta sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo está sustituido con fenilo.

En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con alquinilo, en el que dicho alquinilo está sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con etinilo, en el que dicho etinilo está sustituido con un fenilo adicional.

40 En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con etinilo, en el que dicho etinilo está sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta sustituido con un fenilo adicional.

En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta para-sustituido con un fenilo adicional.

5 En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo esta para-sustituido con aralquilcarbonilo.

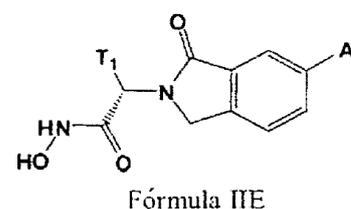
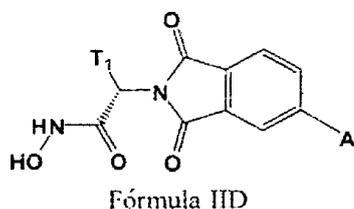
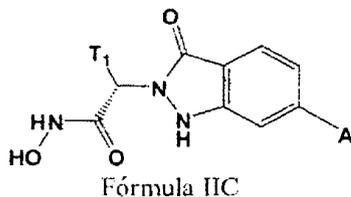
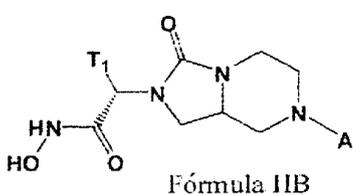
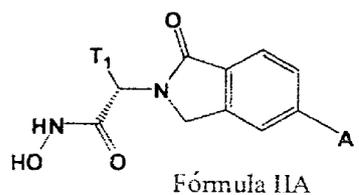
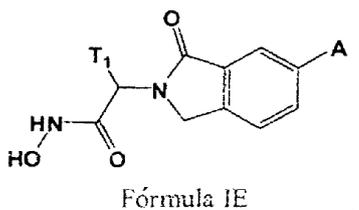
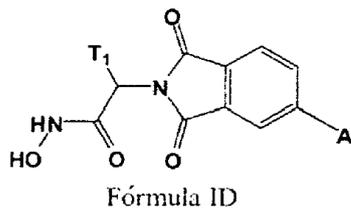
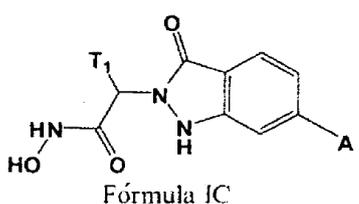
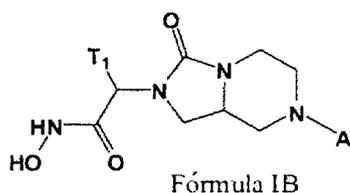
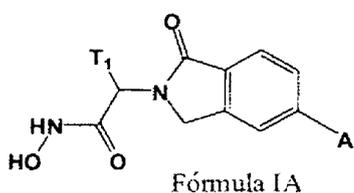
En otra realización, A es piperazinilo, en el que dicho piperazinilo está para-sustituido con fenilo, en el que además dicho fenilo esta para-sustituido con fenilmetilcarbonilo.

En una realización, A es halógeno.

10 En otra realización, A es bromo.

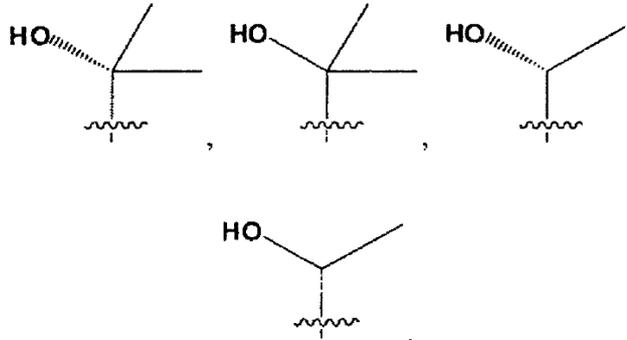
En otra realización, A es cloro.

En un realización, los compuestos de fórmula (I) tienen las fórmulas (IA, IB, IC, ID, IE, IIA, IIB, IIC, IID, y IIE):

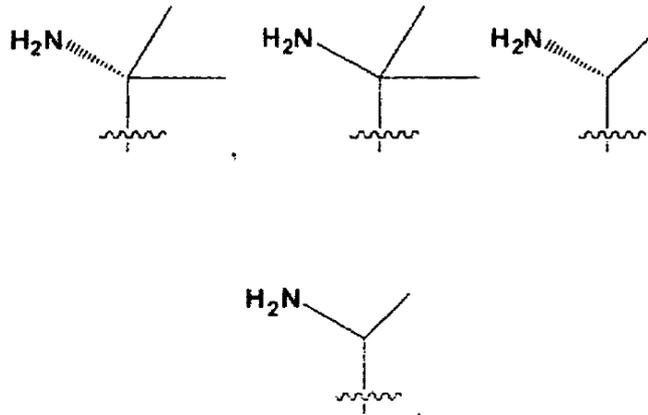


en las que T¹ y A son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En una realización, T¹ es

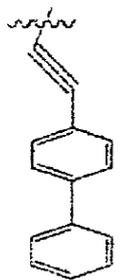


En otra realización, T¹ es

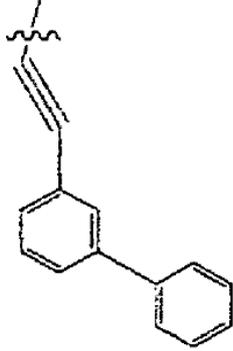


En una realización, A es

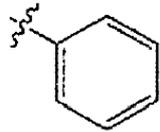
5



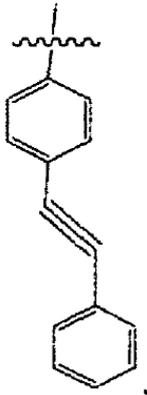
En otra realización, A es



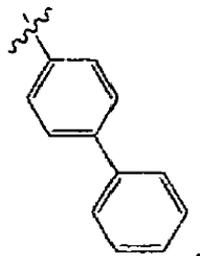
En una realización, A es



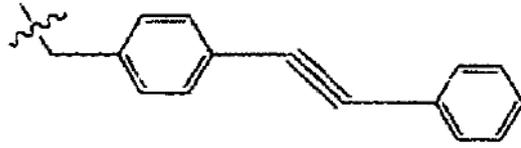
En otra realización, A es



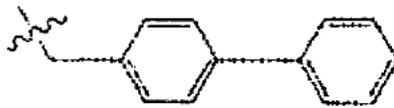
En otra realización, A es



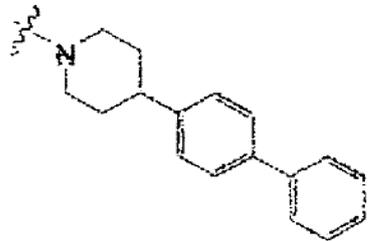
En una realización, A es



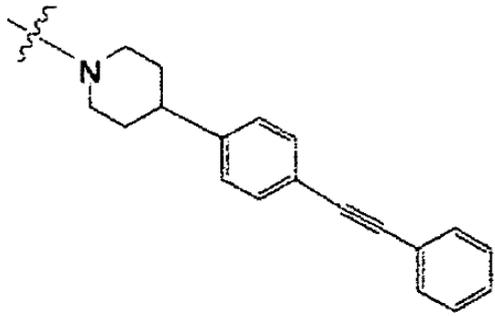
En otra realización, A es



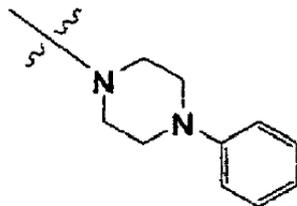
En una realización, A es



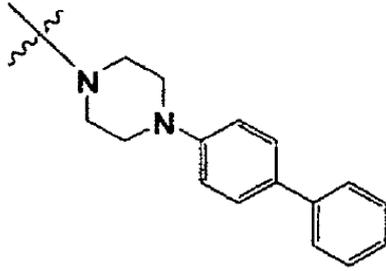
En una realización, A es



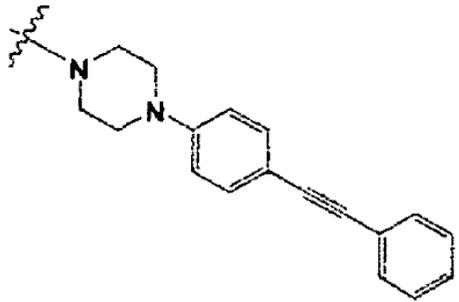
5 En otra realización, A es



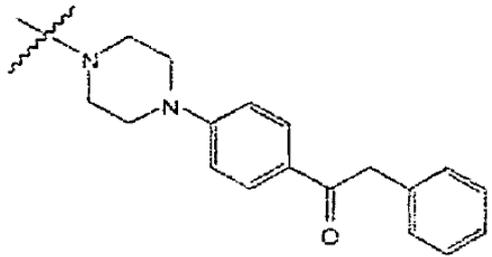
En otra realización, A es



En otra realización, A es

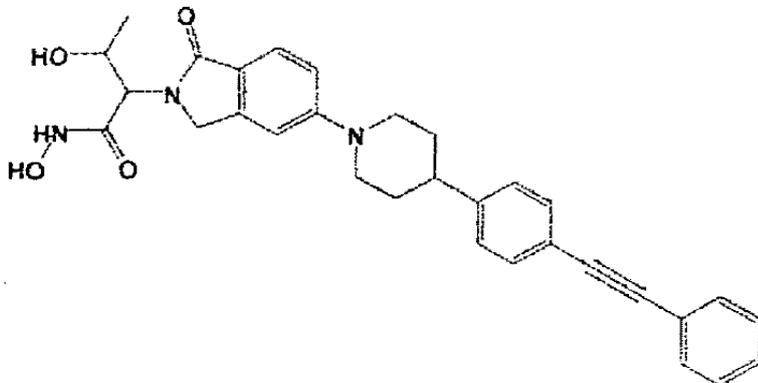


En otra realización, A es



En otra realización, A es Br o Cl.

5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:

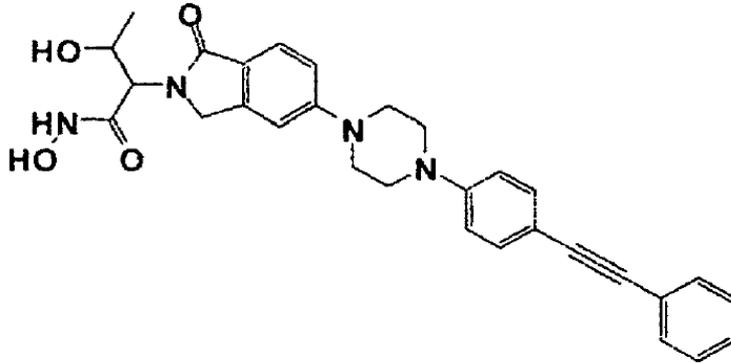


o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:

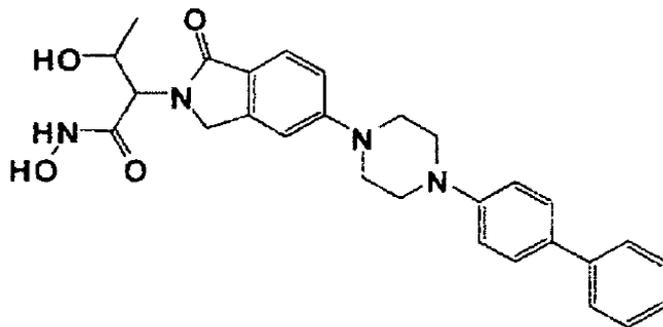
o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:



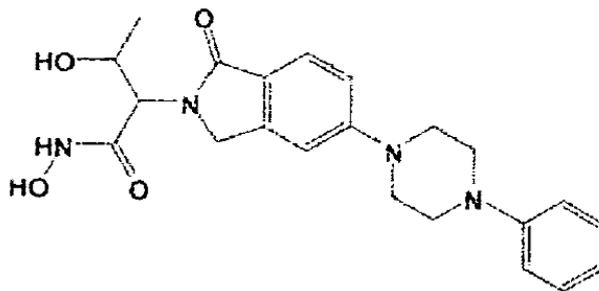
o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:



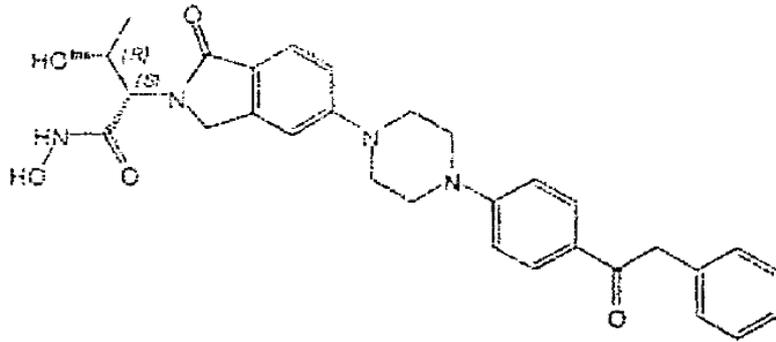
5 o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:



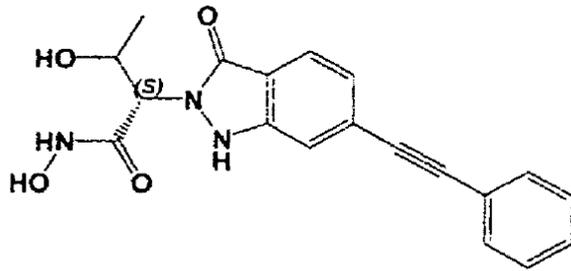
o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:



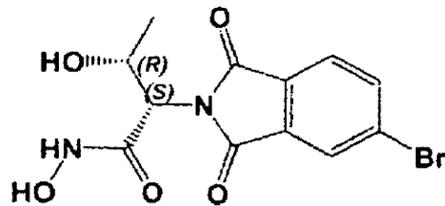
o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:



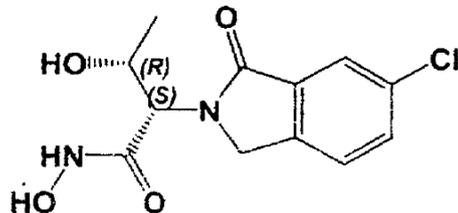
o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:



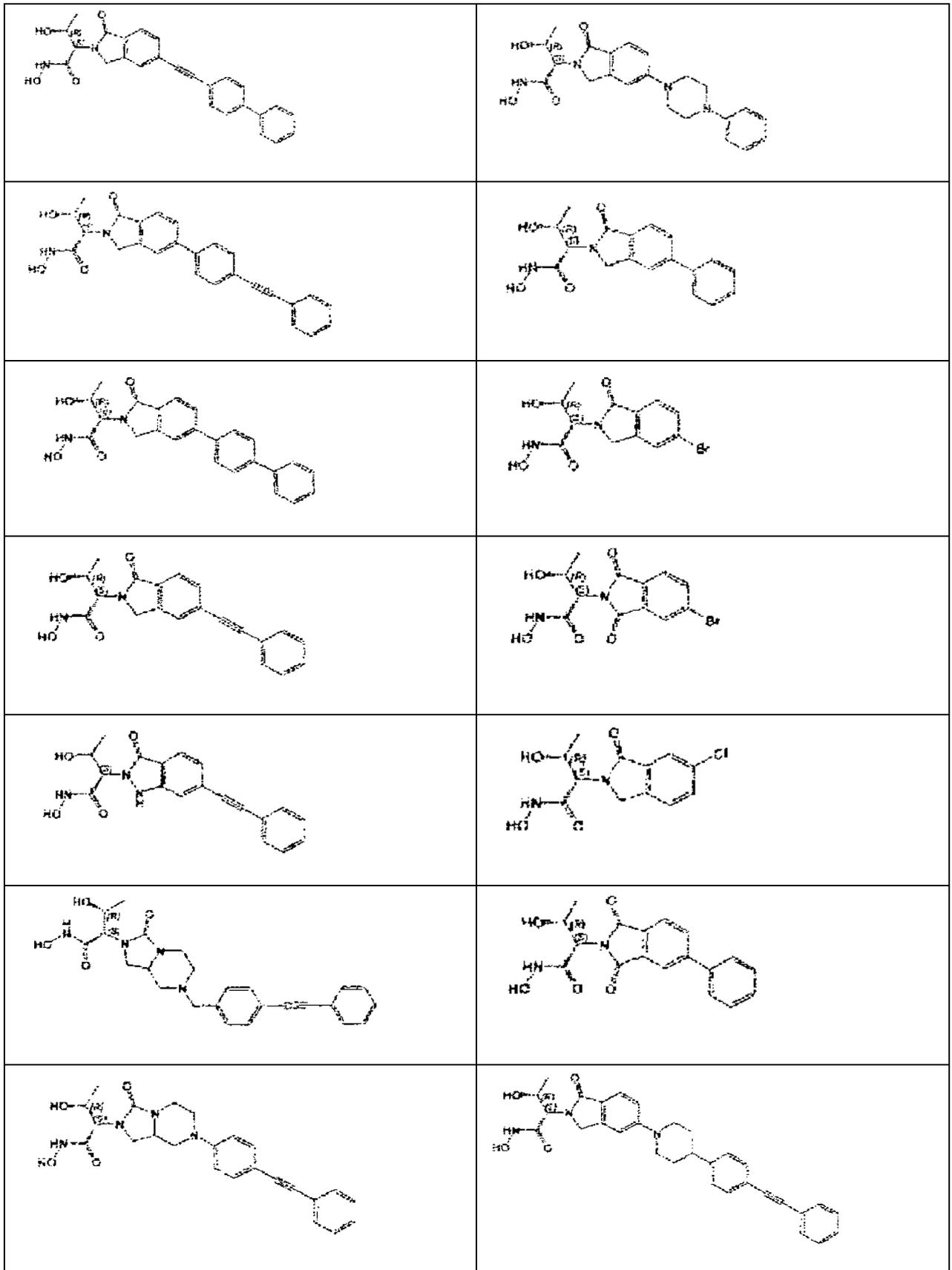
5 o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

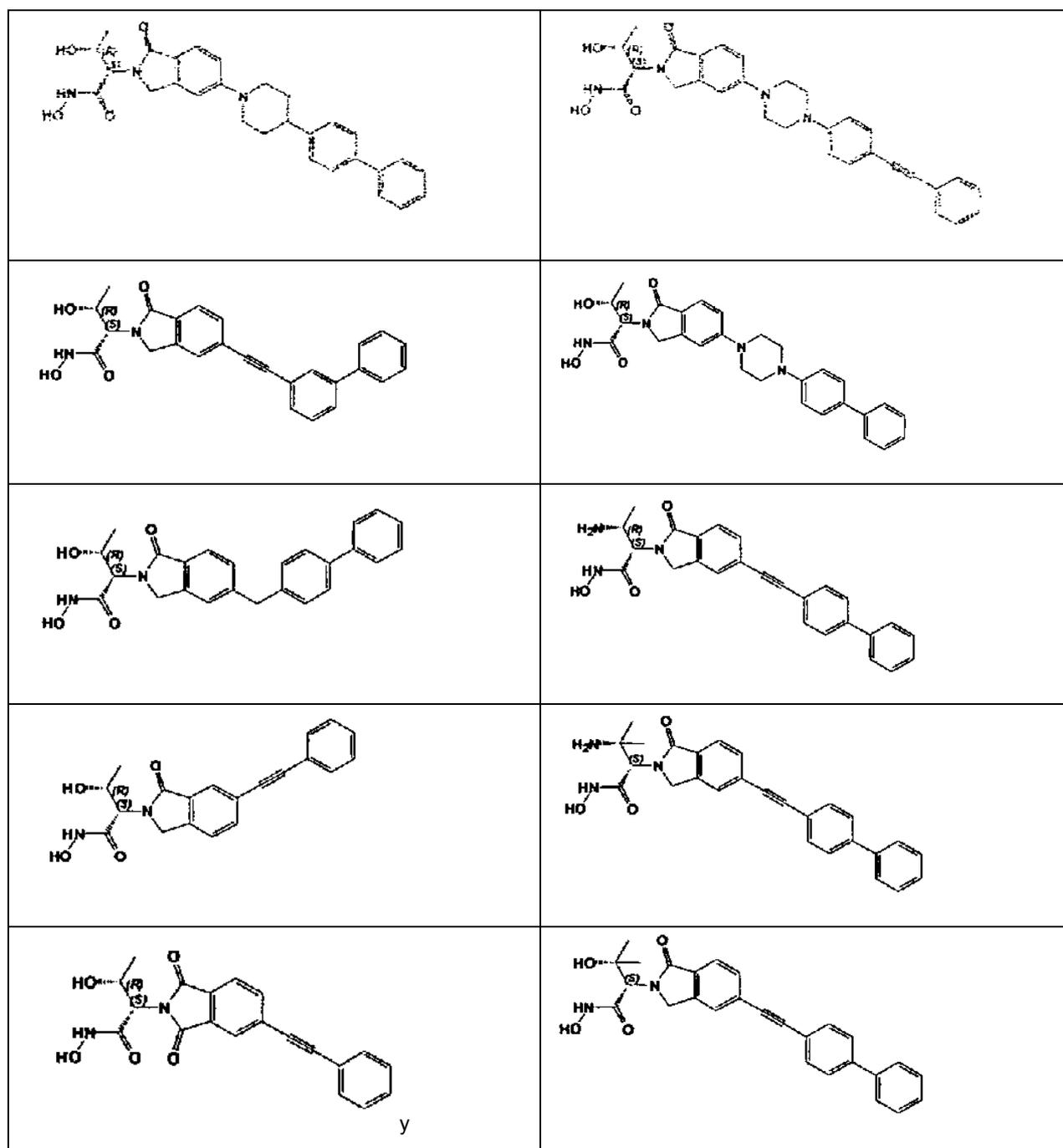
En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:



o su sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos no limitantes de compuestos de fórmula I incluyen:





o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable.

Tal como se han empleado anteriormente y se emplearán a lo largo de esta descripción, se entenderá que los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

5 Un "paciente/sujeto" incluye seres humanos y animales.

Un "mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

10 "Alquínilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono, que puede ser lineal y ramificado, y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquínilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están

unidos a la cadena de alquínulo lineal. "Alquínulo inferior" significa que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquínulo adecuados incluyen etínulo, propínulo, 2-butínulo y 3-metilbutínulo.

5 El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz de heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para producir el correspondiente N-óxido. Los ejemplos de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridona (que incluye piridonas N-sustituidas), y piridazinilo. El término "heteroarilo" también incluye restos heteroarilo parcialmente saturados, ciclalquilos monocíclicos que incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalínulo, norbornilo, adamantilo y similares, así como especies parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares.

10 "Cicloalquénulo" significa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquénulo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos del anillo. El cicloalquénulo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquénulos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo, y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalquénulo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

20 "Haloalquilo" significa un alquilo según se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno sobre el alquilo están reemplazados por un grupo halógeno definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloropropilo y similares.

25 "Haloalcoxi" significa un grupo alcoxi según se define a continuación, en el que uno o más átomos de hidrógeno sobre el alcoxi están reemplazados por un halógeno/grupo halógeno definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen trifluorometoxi (CF₃O-), difluorometoxi (CHF₂O-), 2,2,2-trifluoroetoxi (CF₃CH₂O-), 2-cloropropoxi (CH₃CH(Cl)CH₂O-) y similares.

"Halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren el flúor, el cloro y el bromo.

30 Un "sustituyente del sistema de anillo" significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible sobre el sistema de anillo. Los sustituyentes del sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquénulo, alquínulo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquénulo, heteroarilalquínulo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halógeno, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterocíclico, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alquilo), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alquilo-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- y SO₂N Y₁Y₂, en los que Y₁ e Y₂ pueden ser iguales o diferentes, y son independientemente

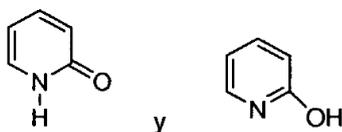
35 "Heterocíclico" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico saturado no aromático en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, sólo o en combinación. No existen átomos de oxígeno y/o de azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterocíclico significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Cualquier -NH en un anillo heterocíclico puede existir protegido tal como, por ejemplo, un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; estas protecciones también se consideran parte de esta invención. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocíclico puede estar opcionalmente oxidado para producir el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y 1,4-dioxanilo.

40 "Heterocíclico" significa un sistema de anillo multicíclico parcialmente insaturado o monocíclico parcialmente insaturado, en el que uno o más de los átomos del anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, sólo o en combinación. Los heterocíclicos preferidos también contienen al menos un -C=N como parte del anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterocíclico significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno o azufre del heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para producir el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido.

50 Debe advertirse que, en los sistemas de anillo que contienen heteroátomos, no existen grupos hidroxilo sobre átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como no existen grupos N o S sobre carbonos adyacentes a otro

heteroátomo.

También debe advertirse que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

5 El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo indicado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo indicado bajo las circunstancias existentes no sea excedida, y que la sustitución produzca un compuesto estable. Pueden realizarse combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones producen compuestos estables. Un “compuesto estable” o “estructura estable” significa un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a su formulación para formar un agente terapéutico eficaz.

10 La expresión “opcionalmente sustituido” significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

15 El término “aislado” o la expresión “en forma aislada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado a partir de un procedimiento sintético o de una fuente natural, o de sus combinaciones. El término “purificado” o la expresión “en forma purificada” para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser obtenido a partir de un procedimiento o procedimientos de purificación descritos en la presente o conocidos por los expertos en la técnica, con una pureza suficiente como para ser caracterizado mediante técnicas analíticas convencionales descritas en la presente o conocidas por los expertos en la técnica.

20 También debe advertirse que se supone que cualquier carbono, así como cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, los esquemas, los ejemplos y las tablas en la presente, tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

25 Cuando se indica que un grupo funcional en un compuesto está “protegido”, esto significa que el grupo está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la técnica, así como haciendo referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, Nueva York.

30 Tal como se emplea en la presente, el término “composición” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquiera producto que sea el resultado, directo o indirecto, de una combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

35 “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. La asociación física implica diversos grados de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en los lácticos cristalinos del sólido cristalino. Un “solvato” incluye solvatos en fase de disolución y aislables. Los ejemplos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un “hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

40 Una “cantidad eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se emplea en la presente, se refiere a una cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o un agente terapéutico adicional, o una composición de estos que sea eficaz para producir el efecto terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado cuando se administra a un paciente que padece un trastorno. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad eficaz también se refiere a cada agente individual o a las combinaciones como un todo, en los que las cantidades de todos los agentes administrados son eficaces juntas, pero en los que el agente componente de la combinación puede no estar presente de modo individual en una cantidad eficaz.

45 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula I en la presente incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. Los términos “sal” o “sales”, tal como se emplean en la presente, indican sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene un resto básico, tal como piridina o imidazol, y un

resto ácido, tal como un ácido carboxílico, pueden formarse iones bipolares (“sales internas”) y se incluyen en los términos “sal” o “sales”, tal como se emplean en la presente. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables, no tóxicas), pero también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de fórmula I pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad de un ácido o una base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como un medio en el que la sal precipita, o en un medio acuoso, seguido de una liofilización.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que en general se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, en P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use (2002), Zurich, Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977), 66(1), 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986), 33, 201-217; Anderson *et al.*, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web).

Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como dicitclohexilaminas, t-butilaminas, y sales como aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenitilo), y otros.

Se pretende que todas estas sales de ácidos y sales de bases sean sales farmacéuticamente aceptable dentro del alcance de la invención, y todas las sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a la forma libre de los correspondientes compuestos para los fines de la invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácidos carboxílicos obtenidos mediante la esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción del ácido carboxílico del grupo éster se selecciona de alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄, o amino); (2) ésteres sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres fosfonato; y (5) ésteres mono-, di- o trifosfato. Los ésteres fosfato pueden estar aún más esterificados, por ejemplo, por un alcohol C₁₋₂₀, o un derivado reactivo de este, o por un 2,3-di(acil C₆₋₂₄)glicerol.

Los compuestos de fórmula I, y sus sales y solvatos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Se contempla en la presente que todas estas formas tautoméricas son parte de la presente invención.

Se contempla que todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo las sales, solvatos y profármacos de los compuestos, así como las sales y los solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos sobre diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros, y las formas diastereoméricas, están dentro del alcance de esta invención, así como los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros o con estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R, según se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos “sal” y “solvato” y similares, pretende aplicarse igualmente a las sales y los solvatos de los enantiómeros, los estereoisómeros, los rotámeros, los tautómeros, los isómeros posicionales o los racematos de los compuestos de la invención.

Se pretende que las formas polimórficas de los compuestos de fórmula I, y de las sales y solvatos de los compuestos de fórmula I, se incluyan en la presente invención.

Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de fórmula I

son inhibidores de LpxC.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I).

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de fórmula (I) que comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos asociados con LpxC, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I).

10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos asociados con LpxC.

Los compuestos de fórmula I tienen actividad antibacteriana y pueden resultar útiles para el tratamiento de una infección microbiana, incluyendo infecciones de organismos gram-negativos y gram-positivos.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica para tratar los trastornos asociados con LpxC, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto íntimo al menos un compuesto de fórmula I y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar trastornos asociados con LpxC en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o su sal, solvato, éster o isómero farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I en forma purificada.

También se describe un procedimiento para tratar un trastorno o una enfermedad mediada por LpxC (tal como una infección microbiana) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o su sal, solvato, éster o isómero farmacéuticamente aceptable.

25 También se describe un procedimiento para el tratamiento de una infección microbiana en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable.

30 En una realización, el microbio que causa la infección es una bacteria, y en otra realización es un hongo. En una realización la infección microbiana es una infección por organismos gram-negativos; en otra realización, es una infección por organismos gram-positivos.

35 También se describe un procedimiento para el tratamiento de una infección microbiana en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en combinación con uno o más agentes antibacterianos o antifúngicos adicionales. En una realización, dicho agente antibacteriano adicional es activo contra bacterias gram-negativas. En otra realización, dicho agente antibacteriano adicional es activo contra bacterias gram-positivas.

40 En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse a un sujeto para tratar infecciones por bacterias gram-negativas. También pueden administrarse junto con otros antibióticos, tales como macrólidos, por ejemplo eritromicina, rifampicina y azitromicina, para lograr o potenciar la actividad anti-bacterias gram-negativas, o con otros antibióticos no macrólidos para lograr o potenciar el espectro o la potencia del agente antibacteriano concreto contra organismos gram-negativos.

45 De forma similar, los compuestos de fórmula I pueden utilizarse con otros agentes, que en sí mismos son útiles, junto con agentes antibacterianos. Por ejemplo, pueden incluirse agentes permeabilizantes de la pared celular bacteriana. Los ejemplos representativos de dichos compuestos incluyen EDTA, nonapéptido de polimixina B, poli-L-lisina, y neomicina. También pueden incluirse otros agentes potenciadores de la permeabilidad conocidos por los expertos en la técnica.

50 En otra realización, la infección bacteriana que puede tratarse mediante los compuestos de la presente invención está provocada por al menos un organismo seleccionado del grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter hydrophila*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*,

5 *Bartonella henselae*, *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella canis*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chafeenis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*,
 10 *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella corporis*, *Prevotella endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*,
 15 *Prevotella oralis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus myxofaciens*, *Proteus penner*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Rickettsia prowzekii*, *Salmonella enterica*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptobacillus moniliformis*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, y *Yersinia pseudotuberculosis*.

En otra realización, la infección bacteriana está provocada por al menos un organismo seleccionado del grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides spp.*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae*,
 20 *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Prevotella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus spp.*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella enterica*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio spp.*, y *Yersinia spp.*

25 El ensayo de LpxC convencional consiste en enzima LpxC 0,2 nM, UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-N-acetilglucosamina 1,0 μM, y compuesto de ensayo, en tampón de ensayo y DMSO al 2%. El tampón de ensayo está compuesto por HEPES 25 mM, pH 7,3, NaCl 150 mM, DTT 2,0 mM, y BSA al 0,01%. La reacción enzimática se realiza en una placa de ensayo de 96 pocillos, en un volumen final de 102 μl. Las disoluciones de los compuestos de ensayo se preparan en DMSO al 100%. Las adiciones a la reacción son, en orden, (1) 2,0 μl de disolución de compuesto, (2) 80 μl de tampón de ensayo, (3) 10 μl de UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-N-acetilglucosamina 10 μM (en tampón de ensayo) y, (4) 10 μl de enzima LpxC (20 nM en tampón de ensayo) para
 30 iniciar la reacción. En las reacciones de control positivo, la adición (1) tiene 2,0 μl de DMSO al 100% (sin compuesto); estas reacciones se emplean como valor de señal total (TSB). Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos cuando se añaden 10 μl de HCl 1 N para detener la reacción. La placa se agita a mano durante 10 segundos para asegurar la extinción completa. Las placas de ensayo se sellan con una cinta de lámina de aluminio, y se almacenan a -80 °C durante 24-48 hr antes del análisis.

Las concentraciones del sustrato y del producto en las mezclas de reacción se determinan con una espectrometría de masas de alta capacidad de procesamiento (HTMS) RapidFire™ patentada por BioTrove. Las mezclas de ensayo son parcialmente purificadas con una cromatografía en fase inversa, en donde se lavan con agua que contiene formiato de amonio 5 mM y se eluyen sobre el espectrómetro de masas en acetonitrilo al 80%, agua al 20%, y formiato de amonio 5 mM. Se miden las áreas de los picos de la espectrometría de masas del sustrato y del producto para determinar la concentración de estos analitos. La señal del ensayo es el porcentaje de sustrato que se convierte en producto. Se determina el porcentaje de inhibición, I%, en las muestras de ensayo a partir de la siguiente ecuación:

$$45 \quad I\% = 100 * \frac{(TSB - \text{señal de la muestra})}{(TSB)}$$

Utilizando este método se obtuvieron los siguientes datos de IC₅₀ de *E. coli* (nM) para compuestos seleccionados de fórmula (I):

50 - Los compuestos 11-14, 20, 21, 26, 31, 32, 36, 48-53, 65, 74, 79, 80, 88 y 91 tienen un valor de IC₅₀ menor que aproximadamente 10 μM.

- Los compuestos 11-14, 20, 21, 26, 31, 32, 36, 50, 52, 53, 65, 74, 79, 80, 88 y 91 tienen un valor de IC₅₀ menor que aproximadamente 5 μM.

- Los compuestos 11, 13, 31, 32, 36 y 65 tienen un valor de IC₅₀ menor que aproximadamente 0,5 μM.

- Los compuestos 13, 31, 32 y 36 tienen un valor de IC₅₀ menor que aproximadamente 0,05 μM.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para un uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para un uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones de sabor agradable y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes ligantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden revestirse mediante la técnica descrita en las patentes de EEUU nº 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para un uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que los ingredientes activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida natural, por ejemplo, lecitina, o productos de la condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de la condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol, o productos de la condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de la condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de buen sabor. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y suspensores adecuados son los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulgentes adecuados pueden ser fosfatidas naturales, por ejemplo, soja, lecitina, y 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 óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y los elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener agentes emolientes, conservantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o

humectantes y los agentes suspensores adecuados, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentra el agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean de forma convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además pueden utilizarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, para la preparación de inyectables.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Las composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura normal pero líquido a la temperatura rectal y, así, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para un uso tópico se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de la invención (para los objetivos de esta solicitud, la aplicación tópica incluye colutorios y gargarismos).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, utilizando las formas de parches para la piel transdérmicos conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de transporte transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua y no intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

El régimen de dosificación que emplea los compuestos de la presente invención se selecciona según una diversidad de factores que incluyen el tipo, la especie, el peso, el sexo y el trastorno médico del paciente; la gravedad del trastorno que se va a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto concreto que se va a emplear. Un médico o un veterinario experto en la técnica puede determinar con facilidad y recetar la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, detener o revertir el avance del trastorno. La precisión óptima para lograr la concentración del fármaco dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco para los sitios diana. Esto implica considerar la distribución, el equilibrio y la eliminación del fármaco. Preferiblemente, las dosis del compuesto de fórmula I útiles en el procedimiento de la presente invención varían de aproximadamente 0,01 a 1000 mg diarios. Más preferiblemente, las dosificaciones varían de 0,1 a 1000 mg/día. Lo más preferiblemente, las dosificaciones varían de 0,1 a 500 mg/día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 0,1 a 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco generalmente se suministra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,0002 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal diarios. Más concretamente, el intervalo es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg de peso corporal diarios.

De forma ventajosa, el agente activo de la presente invención puede administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual variarán dependiendo del hospedante tratado y de la vía de administración concreta.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta que se está sometiendo a terapia.

Los compuestos de fórmula (I) pueden producirse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en la técnica y tal como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y en las preparaciones y ejemplos descritos a continuación. Para los expertos en la técnica pueden resultar evidentes otras vías mecánicas y estructuras análogas. Se considera que todos los tipos de formas isoméricas de los compuestos están dentro del alcance de esta invención.

Ejemplos

Se emplean las siguientes abreviaturas en los procedimientos y los esquemas:

ACN: acetonitrilo

AcOH: ácido acético

Anh.: anhídrido

Ac.: acuoso

5 BOC: terc-butoxicarbonilo

° C: grados Celsius

DCM: diclorometano

DIEA: diisopropiletilamina

DMF: dimetilformamida

10 DMSO-d₆: hexadeuterodimetilsulfóxido

EtOAc: acetato de etilo

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

15 M: molar

MeCN: acetonitrilo

MeOH: metanol

min: minutos

mg: miligramos

20 MHz: megahertzios

ml: mililitro

MS: espectroscopía de masas

m/z: masa por carga

TA: temperatura ambiente

25 THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía en capa fina

t_R: tiempo de retención

X-Phos: fosfato de 5-bromo-4-cloro-3-indolilo

30 Los espectros de RMN se adquirieron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz Mercuryplus (Varian), utilizando CDCl₃ o DMSO-d₆ como disolventes. Los datos de LC-MS se obtuvieron utilizando un LC/MSD Agilent de serie 1100 (cuadrupolo, API-ES (interfase de presión atmosférica-electronebulización)) con un voltaje capilar ajustado a 3500 V y que actúa en modo positivo. Se obtuvieron los tiempos de retención de una HPLC analítica (LC/MS)

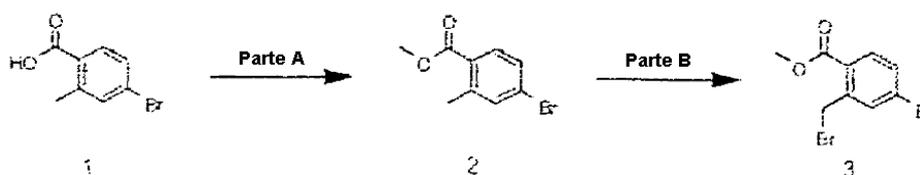
indicados utilizando una columna en fase inversa C18 (150 x 4,6 mm) eluyendo con un gradiente de 5 o 10 minutos de ácido trifluoroacético al 0,1% en agua hasta acetonitrilo:agua 95:5 con un caudal de 3 ml/min.

La purificación mediante una cromatografía en fase inversa se realizó utilizando una columna en fase inversa C18 con un gradiente de ácido trifluoroacético al 0,1% en agua hasta acetonitrilo:agua 95:5 con un caudal de 20 ml/min. Las muestras se recogieron utilizando la señal de UV (Gilson, 254 nm) o de espectro de masas (LC/MSD Agilent de serie 1100 modelo SL).

Se obtuvo una cromatografía en gel de sílice en fase normal con un instrumento Biotage utilizando un sistema Quad UV (P/N 07052) empleando columnas KP-SIL de 32-63 μm , 60 Å, con cartuchos de resolución rápida 12+M o 25+M.

10 Ejemplo 1

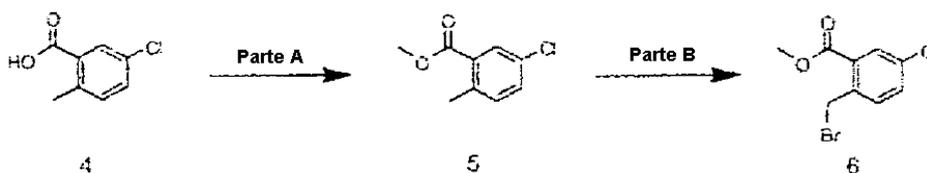
Ejemplo 1A



Parte A: A una disolución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1) (430 mg, 2 mmol) en MeCN (5 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió trimetilsilildiazometano (2 M, 3 ml, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se extinguió con la adición de AcOH (al 10%) en MeOH (5 ml) y se concentró para producir el compuesto bruto 2. Este se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, para producir el compuesto 2 como un aceite incoloro (388 mg, rendimiento del 85%).

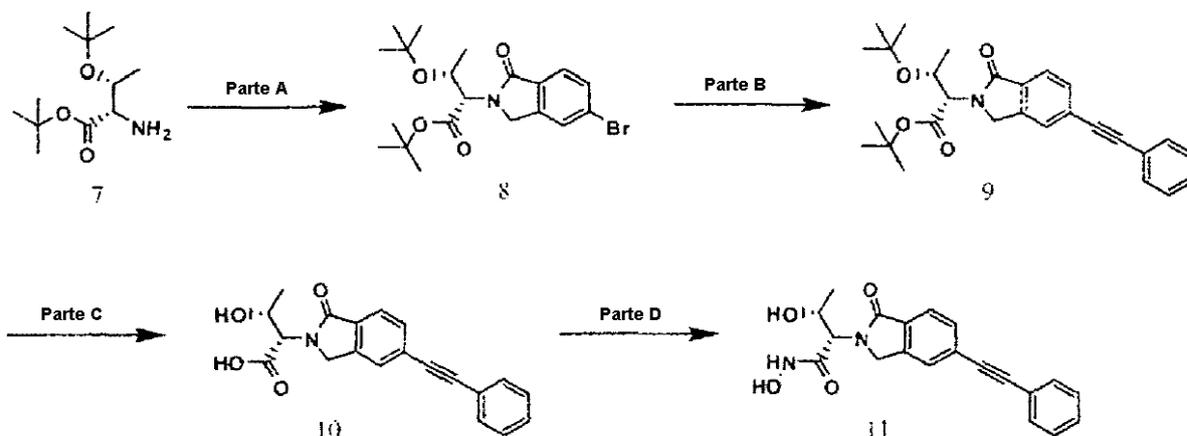
Parte B: Una disolución del compuesto 2 (388 mg, 1,69 mmol), *N*-bromosuccinimida (NBS, 302 mg, 1,69 mmol) y peróxido de benzoilo (12,3 mg, 0,05 mmol) en tetracloruro de carbono (6 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Un análisis de LC-MC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (10 ml) y se hizo pasar a través de un lecho corto de Celite para retirar los precipitados. El filtrado se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, para producir el compuesto de fórmula 3 como un aceite incoloro (310 mg, rendimiento del 60%). HPLC-MS $t_R = 2,00$ min ($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_2$: 305,9, observada LCMS m/z : 306,9 (M+H).

Ejemplo 1B



El compuesto 6 se preparó a partir de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4) utilizando las condiciones descritas en el ejemplo 1A, parte A y parte B.

Ejemplo 2

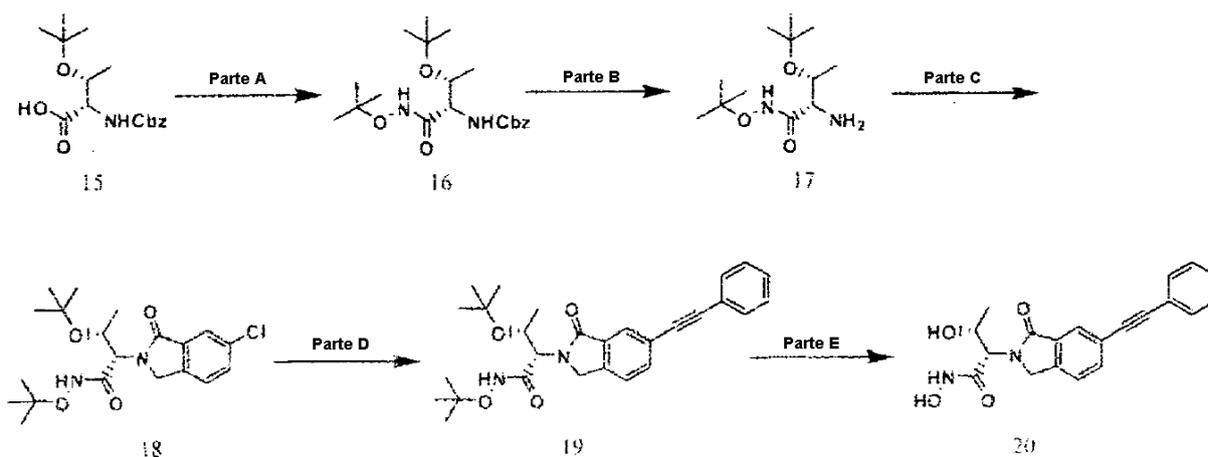


- Parte A: Una disolución de hidrocloruro del éster *tert*-butílico de O-*tert*-butil-L-treonina (7) (433 mg, 1,62 mmol), compuesto 3 (550 mg, 1,8 mmol) y DIEA (1,9 ml, 9,72 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío, el residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N. Un secado sobre sulfato de magnesio, una concentración y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, produjeron el compuesto 8 como un sólido blanco (550 mg, rendimiento del 80%). HPLC-MS $t_R = 2,55$ min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₀H₂₈BrNO₄: 425,1, observada LCMS m/z: 426,1 (M+H).
- Parte B: Una disolución del compuesto 8 (143 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trasladó a un tubo Schlenk que contenía dicloro-bis(acetonitrilo)paladio(II) (0,87 mg, 3,4 μmol), X-Phos (5 mg, 10,2 μmol) y carbonato de cesio (285 mg, 0,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 25 minutos. Se añadieron 100 μl de una disolución que contenía fenilacetileno (69 mg, 0,67 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante un total de 2,5 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua (3 ml) y el producto bruto se extrajo en acetato de etilo (5 ml). Un secado sobre sulfato de magnesio, una concentración y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, produjeron el compuesto 9 como un sólido amarillo (130 mg, rendimiento del 87%). HPLC-MS $t_R = 2,60$ min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₈H₃₃NO₄: 447,2, observada LCMS m/z: 448,2 (M+H).
- Parte C: Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) al compuesto 9 (50 mg, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se redisolvió en una mezcla de MeCN/agua 1:1 (10 ml) y se liofilizó durante 18 horas para producir el compuesto bruto 10 como un sólido marrón. HPLC-MS $t_R = 1,65$ min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₀H₁₇NO₄: 335,1, observada LCMS m/z: 336,1 (M+H).
- Parte D: A una disolución del compuesto 10 (37 mg, 0,11 mmol) y HATU (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIEA (57 μl, 0,33 mmol) y O-(*tert*-butyldimethylsilyl)hidroxilamina (19 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una HPLC preparativa para producir el compuesto 11 (10,5 mg, 28%) como un sólido de color blancuzco.
- Los compuestos de la tabla 1 (11-14) se sintetizaron utilizando este procedimiento descrito en el ejemplo 2.

Tabla 1

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	Tiempo de ret. (min)
11		350,1	351,1	3,40
12		328,0	329,0	2,27
13		426,2	427,2	4,32
14		426,2	427,2	4,27

Ejemplo 3



5 Parte A: El compuesto 16 (600 mg, 68%) se preparó a partir de la reacción de hidrocloreto de *N*-benziloxicarbonil-*O*-*tert*-butil-L-treonina (720 mg, 2,32 mmol) y *tert*-butil-*O*-hidroxilamina (351 mg, 2,78 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D. HPLC-MS $t_R = 1,92$ min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₀H₃₂N₂O₅: 380,2, observada LCMS m/z: 381,2 (M+H).

10 Parte B: Una disolución del compuesto 16 (600 mg, 1,58 mmol) y paladio sobre carbón (al 10%) en EtOAc (20 ml) se sometió a una hidrogenación durante 18 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró haciéndola pasar a través de Celite, y se evaporó para producir el

compuesto bruto 17 como un sólido blanco (320 mg, 82%). HPLC-MS $t_R = 1,00$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{12}H_{26}N_2O_3$: 246,2, observada LCMS m/z : 247,3 (M+H).

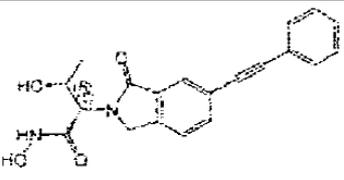
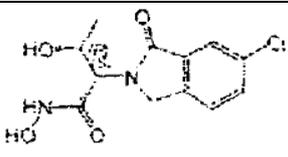
5 Parte C: El compuesto 18 (120 mg, 66%) se preparó a partir de la reacción del compuesto 17 (113 mg, 0,46 mmol) y el compuesto 6 (120 mg, 0,46 mmol) utilizando las condiciones de condensación descritas en el ejemplo 2, parte A. HPLC-MS $t_R = 1,95$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{20}H_{29}ClN_2O_4$: 396,2, observada LCMS m/z : 397,2 (M+H).

10 Parte D: El compuesto 19 (80 mg, 57%) se preparó a partir de la reacción del compuesto 18 (120 mg, 0,30 mmol) y fenilacetileno (62 mg, 0,61 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de Sonagashira descritas en el ejemplo 2, parte B. HPLC-MS $t_R = 2,30$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{28}H_{34}N_2O_4$: 462,3, observada LCMS m/z : 463,3 (M+H).

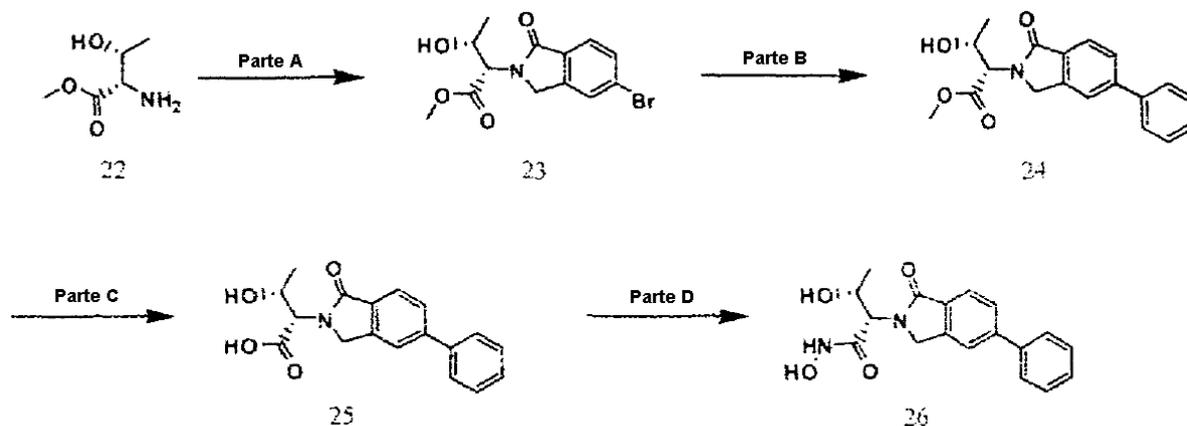
Parte E: Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al compuesto 19 (30 mg, 0,065 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una HPLC preparativa para producir el compuesto 20 (7,8 mg, 35%) como un sólido de color blancuzco.

15 Los compuestos 20 y 21 se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

Tabla 2

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z ($M^+ + H$)	Tiempo de ret. (min)
20		350,1	351,1	3,52
21		284,1	285,1	2,02

Ejemplo 4



20 Parte A: El compuesto 23 (50 mg, 75%) se preparó a partir de la reacción de hidrocloreuro del éster metílico de treonina (35 mg, 0,2 mmol) y el compuesto 6 (100 mg, 0,33 mmol) utilizando las condiciones de condensación

descritas en el ejemplo 2, parte A. HPLC-MS $t_R = 1,45$ min ($UV_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $C_{13}H_{14}BrNO_4$: 237,0, observada LCMS m/z : 328,0 (M+H).

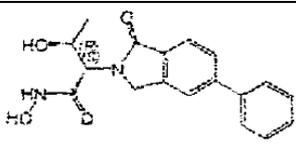
5 Parte B: A una mezcla del compuesto 23 (28 mg, 0,086 mmol), fosfato de potasio (55 mg, 0,26 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (6,3 mg, 8,6 μmol) en dioxano (1 ml) se le añadió ácido fenilborónico (12,5 mg, 0,1 mmol). El recipiente de reacción se enjuagó con argón, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Un análisis de LC-MS de la reacción indicó que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo (3 ml), y los precipitados se retiraron haciéndolos pasar a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, para producir el compuesto 24 como un sólido blanco (20 mg, rendimiento del 71%). HPLC-MS $t_R = 1,61$ min ($UV_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $C_{19}H_{19}NO_4$: 325,1, observada LCMS m/z : 326,1 (M+H).

15 Parte C: Una disolución que contiene el compuesto 24 (20 mg, 0,062 mmol) e hidróxido de litio (1 M, 68 μl , 0,068 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 4,0 con HCl 1 N, y el producto bruto se extrajo en EtOAc (2 x 10 ml). Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjo el compuesto 25 como un sólido blanco (18 mg, 94%). HPLC-MS $t_R = 1,42$ min ($UV_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $C_{18}H_{17}NO_4$: 311,1, observada LCMS m/z : 312,1 (M+H).

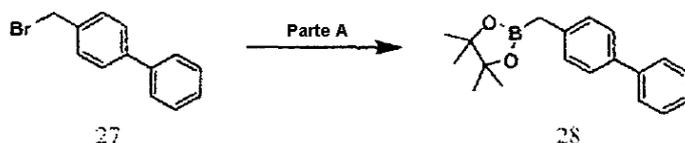
Parte D: El compuesto 26 se preparó a partir del compuesto 25 utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D.

20 El compuesto 26 (tabla 3) se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 4.

Tabla 3

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z ($M^+ + H$)	Tiempo de ret. (min)
26		326,1	327,1	2,99

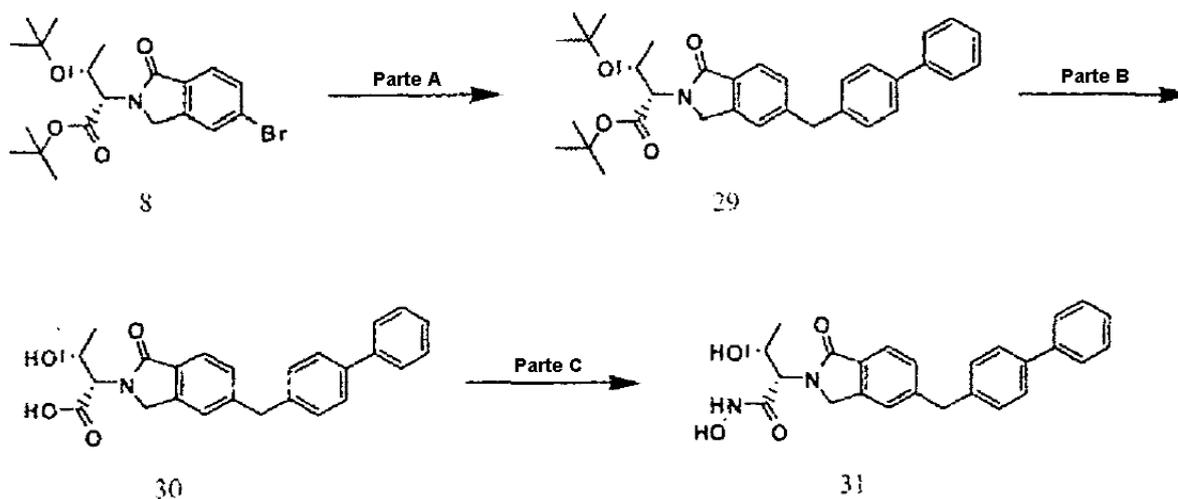
Ejemplo 5



25 Parte A: Un matraz que contenía una mezcla de 4-bromometilbifenilo (27) (150 mg, 0,61 mmol), carbonato de potasio (252 mg, 1,82 mmol), bis(pinacolato) de diboro (185 mg, 0,73 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0,03 mmol) en dioxano (3 ml) se enjuagó con argón, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. Un análisis de LC-MS de la reacción indicó que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo (5 ml), y los precipitados se retiraron haciéndolos pasar a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, para producir el compuesto 28 como un sólido blanco (61 mg, rendimiento del 86%). HPLC-MS $t_R = 2,40$ min ($UV_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $C_{19}H_{23}BO_2$: 294,2, observada LCMS m/z : 295,2 (M+H).

30

Ejemplo 6



Parte A: El compuesto 29 (39 mg, 54%) se preparó a partir de la reacción del compuesto 8 (60 mg, 0,14 mmol) y el compuesto 28 (83 mg, 0,28 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el ejemplo 4, parte B. HPLC-MS $t_R = 2,75$ min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₃₃H₃₉NO₄: 513,3, observada LCMS m/z: 514,3 (M+H).

Parte B: El compuesto 30 (29 mg, 95%) se preparó a partir del compuesto 29 (39 mg, 0,076 mmol) utilizando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 2, parte C. HPLC-MS $t_R = 2,00$ min (UV₂₅₄ nm); masa calculada para la fórmula C₂₅H₂₃NO₄: 401,2, observada LCMS m/z: 402,2 (M+H).

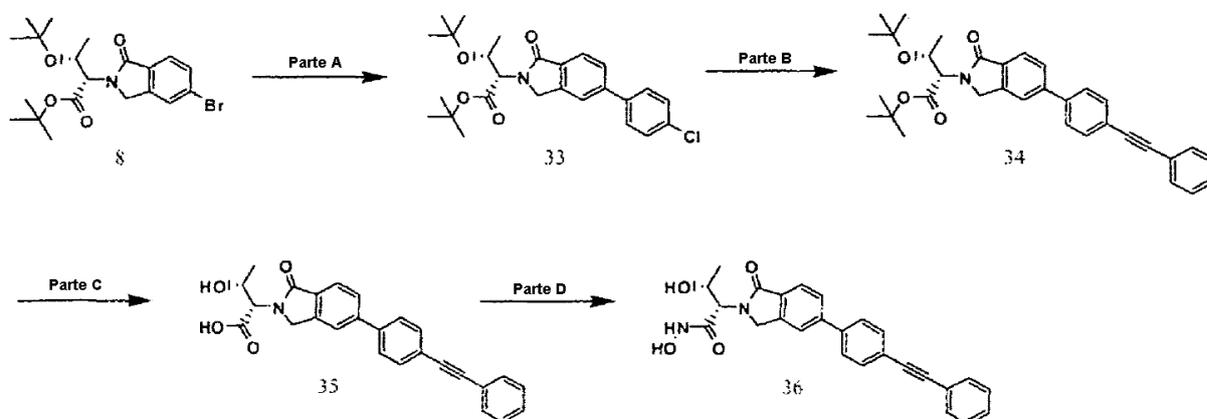
Parte C: El compuesto 31 se preparó a partir del compuesto 30 utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D.

Los compuestos 31 y 32 (tabla 4) se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 6.

Tabla 4

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	Tiempo de ret. (min)
31		416,2	417,2	4,78
32		402,2	403,2	4,66

Ejemplo 7



5 Parte A: El compuesto 33 (30 mg, 57%) se preparó a partir de la reacción del compuesto 8 (50 mg, 0,12 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (37 mg, 0,24 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el ejemplo 4, parte B. HPLC-MS $t_R = 2,86$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{25}H_{32}ClNO_4$: 457,2, observada LCMS m/z : 458,2 (M+H).

Parte B: El compuesto 34 (20 mg, 59%) se preparó a partir de la reacción del compuesto 33 (30 mg, 0,065 mmol) y fenilacetileno (13 mg, 0,13 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de Sonagashira descritas en el ejemplo 2, parte B. HPLC-MS $t_R = 2,66$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{34}H_{37}NO_4$: 523,3, observada LCMS m/z : 524,2 (M+H).

10 Parte C: El compuesto 35 (7,3 mg, 46%) se preparó a partir del compuesto 34 (20 mg, 0,038 mmol) utilizando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 2, parte C. HPLC-MS $t_R = 1,97$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{26}H_{21}NO_4$: 411,1, observada LCMS m/z : 412,1 (M+H).

Parte D: El compuesto 36 se preparó a partir del compuesto 35 utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D.

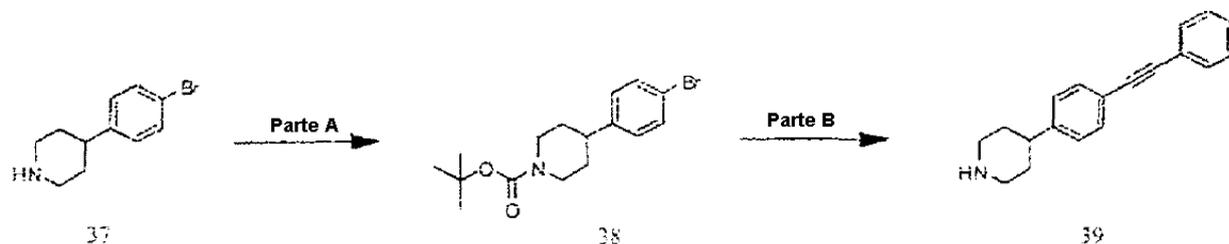
15 El compuesto 36 se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

Tabla 5

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z ($M^+ + H$)	Tiempo de ret. (min)
36		426,2	427,2	4,26

Ejemplo 8

Ejemplo 8A

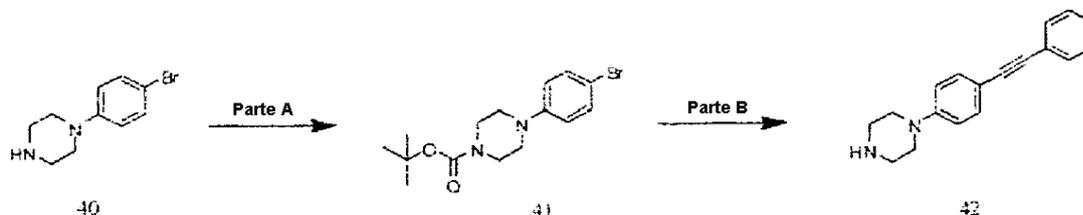


Parte A: Una mezcla de 4-(4-bromofenil)piperidina (37) (960 mg, 4,0 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (960 mg, 4,4 mmol) a 0 °C en DCM (10 ml) se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. Se añadió diclorometano (10 ml) y la disolución se lavó con HCl 1 N (10 ml). Un secado sobre sulfato de magnesio, una concentración y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, produjo el compuesto 38 como un sólido blanco (1,36 g, rendimiento del 100%). HPLC-MS $t_R = 2,50$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₆H₂₂BrNO₂: 339,1, observada LCMS m/z: 284,1 (M+H-^tBu).

Parte B: Una disolución del compuesto 38 (600 mg, 1,76 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trasladó a un tubo Schlenk que contenía dicloro-bis(acetonitrilo)paladio(II) (4,6 mg, 17,6 μmol), X-Phos (25 mg, 52,9 μmol) y carbonato de cesio (1,5 g, 4,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 25 minutos. Se añadieron 100 μl de una disolución que contenía fenilacetileno (360 mg, 3,52 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 15 minutos. La disolución de fenilacetileno (100 μl) se añadió cada 15 minutos, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante un total de 2,5 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua (6 ml) y el producto bruto se extrajo en acetato de etilo (10 ml). Un secado sobre sulfato de magnesio, una concentración y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, produjeron el compuesto BOC-protegido 39 como un sólido amarillo (546 mg, rendimiento del 86%). HPLC-MS $t_R = 2,70$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₄H₂₇NO₂: 361,2, observada LCMS m/z: 306,2 (M+H-^tBu).

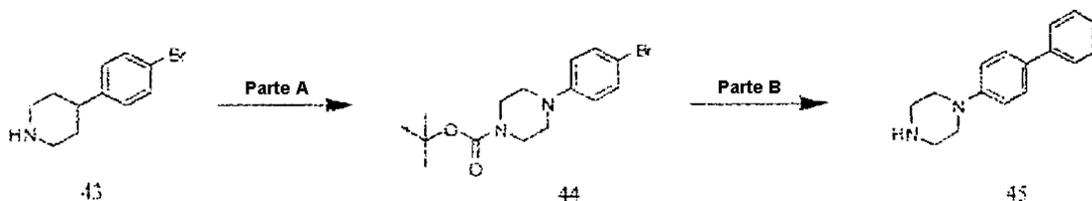
El grupo protector BOC se hidrolizó mediante la adición de ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se redisolvió en una mezcla de MeCN/agua 1:1 (10 ml) y se liofilizó durante 18 horas para producir el compuesto bruto 39. HPLC-MS $t_R = 1,22$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₉N: 261,2, observada LCMS m/z: 262,2 (M+H).

Ejemplo 8B



El compuesto 42 se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)piperazina (40) utilizando las condiciones descritas en el ejemplo 8A, parte A y parte B. HPLC-MS $t_R = 1,19$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₈H₁₈N₂: 262,2, observada LCMS m/z: 263,1 (M+H).

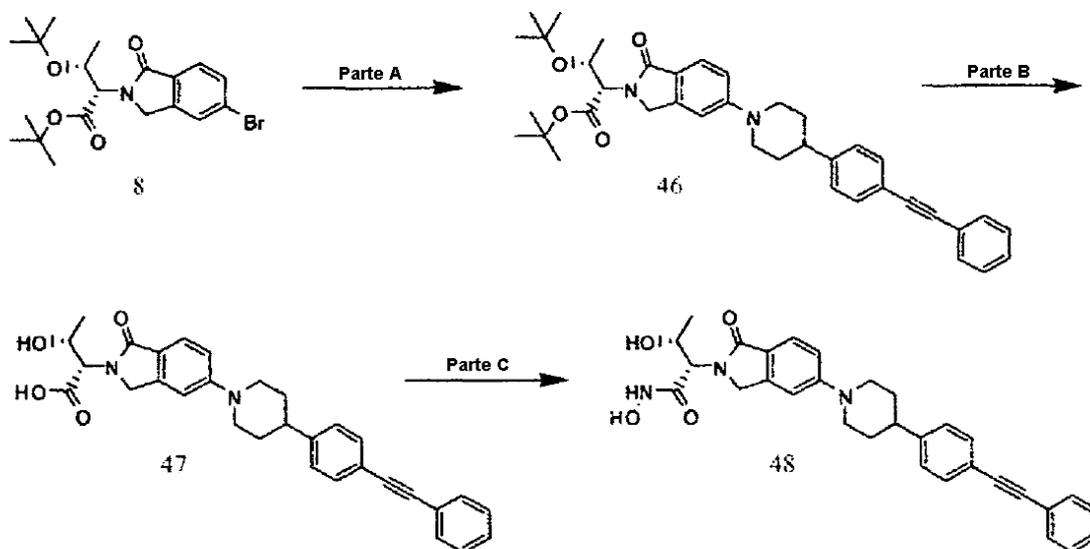
Ejemplo 8C



Parte A: El compuesto 44 se preparó a partir de 4-(4-bromofenil)piperidina (43) utilizando las condiciones descritas en el ejemplo 8A, parte A. HPLC-MS $t_R = 2,61$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{16}H_{22}BrNO_2$: 339,1, observada LCMS m/z : 284,0 ($M+H^+Bu$).

- 5 Parte B: El compuesto 45 se preparó a partir del compuesto 44 y ácido fenilborónico utilizando las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el ejemplo 4, parte B. El grupo protector BOC se hidrolizó mediante la adición de ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se redisolvió en una mezcla de MeCN/agua 1:1 (10 ml) y se liofilizó durante 18 horas para producir el compuesto bruto 45. HPLC-MS $t_R = 1,24$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{17}H_{19}N$: 237,2, observada LCMS m/z : 238,3 ($M+H$).
- 10

Ejemplo 9



Parte A: Un matraz que contenía una mezcla del compuesto 8 (80 mg, 0,19 mmol), el compuesto 39 (74 mg, 0,28 mmol), fosfato de potasio (120 mg, 0,56 mmol), X-Phos (9 mg, 18,8 μ mol) y tris(dibencilidena) dipaladio(0) (8,6 mg, 9,4 μ mol) en dioxano (3 ml) se enjuagó con argón, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. Un análisis de LC-MS de la reacción indicó que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo (5 ml) y los precipitados se retiraron haciéndolos pasar a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, para producir el compuesto 46 como un sólido blanco (59 mg, rendimiento del 52%). HPLC-MS $t_R = 2,88$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{39}H_{46}N_2O_4$: 606,3, observada LCMS m/z : 607,3 ($M+H$).

15

20

Parte B: El compuesto 47 (42 mg, 88%) se preparó a partir del compuesto 46 (59 mg, 0,097 mmol) utilizando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 2, parte C. HPLC-MS $t_R = 2,14$ min (UV_{254} nm); masa calculada para la fórmula $C_{31}H_{30}N_2O_4$: 494,2, observada LCMS m/z : 495,3 ($M+H$).

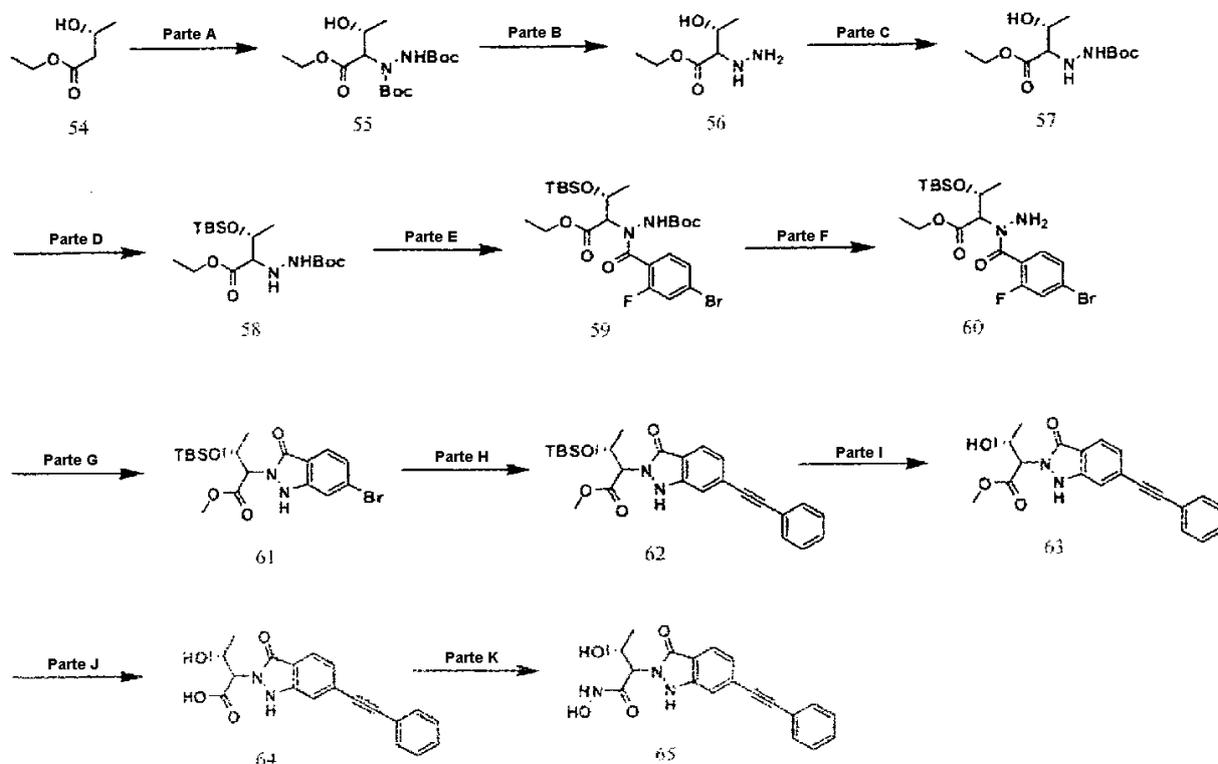
Parte D: El compuesto 48 se preparó a partir del compuesto 47 utilizando las condiciones de acomplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D.

Los siguientes compuestos 48 a 53 (tabla 6) se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 9.

Tabla 6

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z ($M^+ + H$)	Tiempo de ret. (min)
48		509,2	510,2	5,48
49		510,2	511,2	4,69
50		528,2	529,2	4,46
51		486,2	487,3	4,60
52		410,2	411,2	2,98
53		485,1	486,2	4,98

Ejemplo 10



Parte A: Una disolución de diisopropilamida de litio (LDA, 1,8 M, 14,3 ml, 25,7 mmol) en THF (30 ml) se enfrió hasta $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de argón. Se diluyó 3-hidroxi-butanoato de (*R*)-etilo (800 μl , 6,11 mmol) con THF (5 ml) y la disolución resultante se trasladó a la disolución de diisopropilamida de litio en agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a lo largo de 30 minutos. El dianión resultante se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió lentamente una disolución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (3,52 g, 15,3 mmol) en THF (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos más antes de extinguir con AcOH (2,1 ml, 36,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos más, se calentó hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio, una concentración y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, produjeron la separación de ambos diastereómeros del compuesto 55 como un aceite incoloro (2,0 g, rendimiento del 91%). Diastereómero 1: HPLC-MS $t_{\text{R}} = 1,94\text{ min}$ ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$: 362,2, observada LCMS m/z : 385,2 ($\text{M}+\text{Na}$). Diastereómero 2: HPLC-MS $t_{\text{R}} = 2,10\text{ min}$ ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$: 362,2, observada LCMS m/z : 385,2 ($\text{M}+\text{Na}$).

Parte B: Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una disolución en agitación del compuesto 55 (500 mg, 1,38 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Un análisis de LC-MC indicó que la hidrólisis se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío, el residuo se redisolvió en una mezcla de MeCN/agua 1:1 (10 ml) y se liofilizó durante 18 horas para producir el compuesto bruto 56. HPLC-MS $t_{\text{R}} = 0,17\text{ min}$ ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 162,1, observada LCMS m/z : 163,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Parte C: El compuesto 57 se preparó a partir del compuesto 46 utilizando las condiciones descritas en el ejemplo 8A, parte A. Se aislaron dos regioisómeros. Regioisómero 1 (deseado): HPLC-MS $t_{\text{R}} = 1,29\text{ min}$ ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: 262,2, observada LCMS m/z : 285,2 ($\text{M}+\text{Na}$). Regioisómero 2: HPLC-MS $t_{\text{R}} = 1,38\text{ min}$ ($\text{UV}_{254\text{ nm}}$); masa calculada para la fórmula $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: 262,2, observada LCMS m/z : 285,2 ($\text{M}+\text{Na}$).

Parte D: Una disolución del compuesto 57 (230 mg, 0,88 mmol), imidazol (174 mg, 2,64 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (265 mg, 1,76 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Un análisis de LC-MC indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto bruto 58 como un

aceite incoloro (314 mg, 95%). HPLC-MS t_R = 2,49 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₇H₃₆N₂O₅Si: 376,2, observada LCMS m/z: 321,3 (M+H⁻Bu).

5 Parte E: Se añadió cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzóilo (271 mg, 1,14 mmol) a una disolución del compuesto 58 (314 mg, 0,84 mmol) y DIEA (436 μ l, 2,5 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. Un análisis de LC-MC de la reacción indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con la adición de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto bruto 59, que se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo (320 mg, 66%). HPLC-MS t_R = 2,80 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₄H₃₈BrFN₂O₄Si: 576,2, observada LCMS m/z: 599,2 (M+Na).

10 Parte F: Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al compuesto 59 (50 mg, 0,087 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis de BOC se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío, el residuo se redisolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto bruto 60 (40 mg, 97%) como un sólido blanco. HPLC-MS t_R = 2,57 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₃₀BrFN₂O₄Si: 470,2, observada LCMS m/z: 477,2 (M+H).

20 Parte G: Una disolución del compuesto 60 (40 mg, 0,084 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 130 °C durante 7 horas. Un análisis de LC-MS de la reacción confirmó la formación del producto pero también la hidrólisis del grupo protector de *terc*-butildimetilsililo. Se añadió imidazol (17 mg, 0,25 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (25 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (10 ml) y el producto bruto se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto bruto 61, que se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo (25 mg, 66%). HPLC-MS t_R = 2,30 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₂₉BrN₂O₄Si: 456,1, observada LCMS m/z: 457,1 (M+H).

25 Parte H: El compuesto 62 se preparó a partir de la reacción del compuesto 61 (40 mg, 0,09 mmol) con fenilacetileno (18 mg, 0,18 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de Sonagashira descritas en el ejemplo 8A, parte B. HPLC-MS t_R = 2,61 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₇H₃₄N₂O₄Si: 478,3, observada LCMS m/z: 479,2 (M+H).

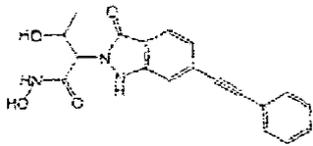
30 Parte I: Una disolución que contiene el compuesto 62 (21,5 mg, 0,045 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 45 μ l, 0,045 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. La mezcla de reacción se extinguió con la adición de NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto bruto 63, que se sometió a una cromatografía en sílice de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 20%) de acetato de etilo/metanol (10 mg, 61%). HPLC-MS t_R = 1,89 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₁H₂₀N₂O₄: 364,1, observada LCMS m/z: 365,2 (M+H).

35 Parte J: El compuesto 64 (9 mg, 100%) se preparó a partir del compuesto 63 (10 mg, 0,027 mmol) utilizando las condiciones de saponificación descritas en el ejemplo 4, parte C. HPLC-MS t_R = 1,49 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₁₆N₂O₄: 336,1, observada LCMS m/z: 337,1 (M+H).

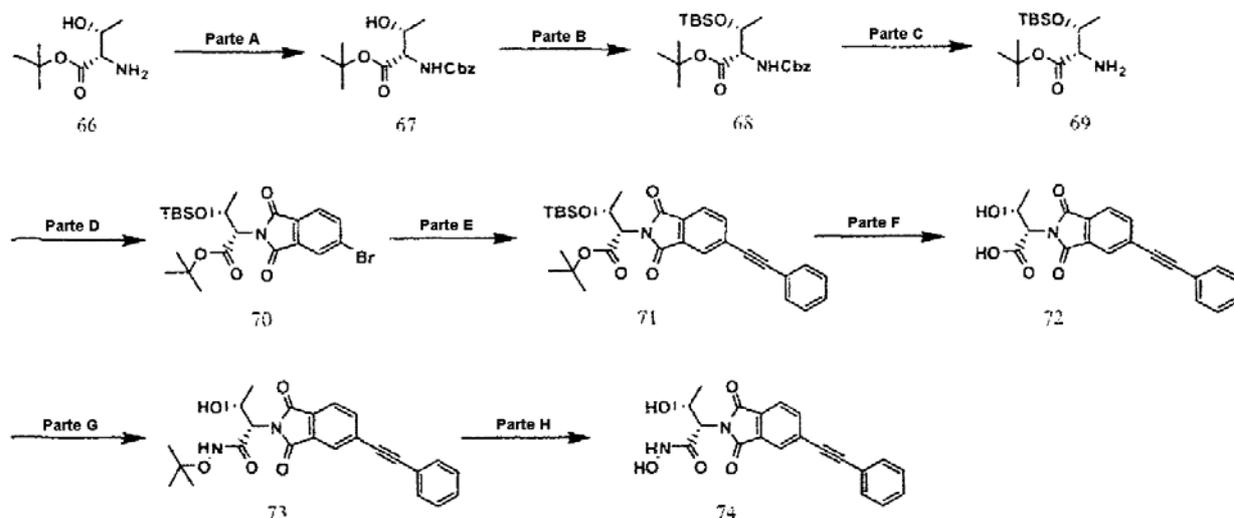
Parte K: El compuesto 65 se preparó a partir del compuesto 64 utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D.

40 El siguiente compuesto 65 se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 10.

Tabla 7

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	Tiempo de ret. (min)
65		351,1	352,1	3,19

Ejemplo 11



Parte A: A una disolución enfriada en hielo de hidrócloruro del éster *tert*-butílico de L-treonina (66) (2,12 g, 10 mmol) y DIEA (3,83 ml, 22 mmol) en THF (20 ml) se le añadió lentamente a lo largo de 5 minutos una disolución de cloroformiato de bencilo (1,55 ml, 11 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con la adición de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto bruto 67 como un aceite amarillo (2,67 g, 100%).

Parte B: Una disolución del compuesto 67 (653 mg, 2,1 mmol), imidazol (173 mg, 2,5 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (350 mg, 2,3 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto bruto 68 como un aceite incoloro (738 mg, 83%). HPLC-MS $t_R = 2,73$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₂H₃₇NO₅Si: 423,2, observada LCMS m/z: 446,1 (M+Na).

Parte C: Una disolución del compuesto 68 (738 mg, 1,74 mmol) y paladio sobre carbón (al 10%) en EtOAc (20 ml) se sometió a una hidrogenación durante 18 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró haciéndola pasar a través de Celite y se evaporó para producir el compuesto bruto 69 como un aceite incoloro (488 mg, 97%). HPLC-MS $t_R = 1,36$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₄H₃₁NO₃Si: 289,2, observada LCMS m/z: 290,3 (M+H).

Parte D: Una mezcla del compuesto 69 (145 mg, 0,5 mmol), DIEA (174 μ l, 1,0 mmol) y anhídrido 4-bromoftálico (170 mg, 0,75 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó en un horno microondas durante 10 minutos a 160 °C. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo bruto se sometió a una cromatografía en sílice de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto 70 como un aceite incoloro (101 mg, 41%). HPLC-MS $t_R = 2,76$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₂H₃₂BrNO₅Si: 497,1, observada LCMS m/z: 498,1 (M+H).

Parte E: El compuesto 71 (50 mg, 48%) se preparó a partir de la reacción del compuesto 70 (100 mg, 0,2 mmol) con fenilacetileno (41 mg, 0,4 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de Sonagashira descritas en el ejemplo 8A, parte B. HPLC-MS $t_R = 2,94$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₃₀H₃₇NO₅Si: 519,2, observada LCMS m/z: 464,2 (M+H^{-t}Bu).

Parte F: Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una disolución en agitación del compuesto 71 (71 mg, 0,096 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se redisolvió en una mezcla de MeCN/agua 1:1 (10 ml) y se liofilizó durante 18 horas para producir el compuesto bruto 72. HPLC-MS $t_R = 1,72$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₀H₁₅NO₅: 349,1, observada LCMS m/z: 350,1 (M+H).

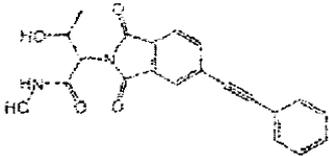
Parte G: El compuesto 73 se preparó a partir de la reacción del compuesto 72 (15 mg, 0,043 mmol) y *tert*-butil-O-hidroxilamina (11 mg, 0,086 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D. HPLC-MS $t_R = 2,0$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₄H₂₄N₂O₅: 420,2, observada LCMS m/z: 421,2 (M+H).

- 5 Parte H: Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al compuesto 73 (10 mg, 0,024 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una HPLC preparativa para producir el compuesto 74 (1,2 mg, 14%) como un sólido blancuzco.

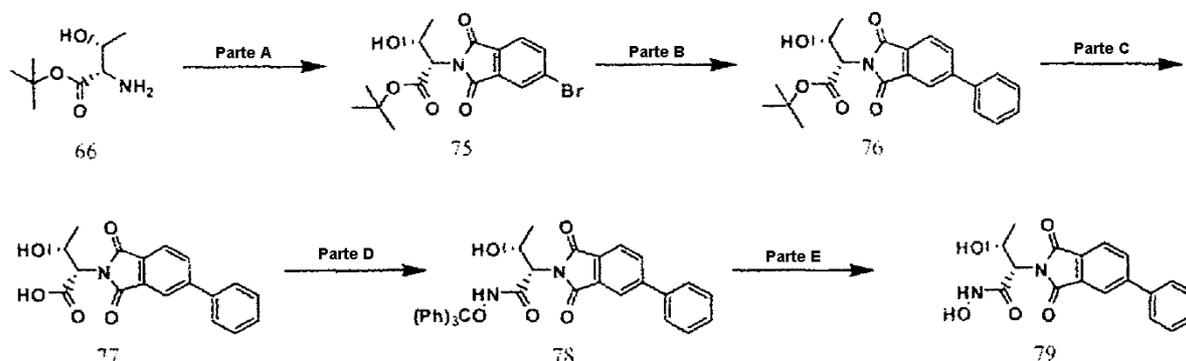
El siguiente compuesto 74 se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 11.

10

Tabla 8

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	Tiempo de ret. (min)
74		364,1	365,1	3,70

Ejemplo 12



- 15 Parte A: El compuesto 75 (160 mg, 42%) se preparó a partir de la reacción del hidrocloreto del éster *tert*-butílico de L-treonina (66) (211 mg, 1 mmol) y anhídrido 4-bromoftálico (341 mg, 1,5 mmol) utilizando las condiciones de condensación descritas en el ejemplo 11, parte D. HPLC-MS $t_R = 1,85$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₆H₁₈BrNO₅: 383,0, observada LCMS m/z: 384,0 (M+H).

- 20 Parte B: El compuesto 76 (40 mg, 70%) se preparó a partir de la reacción del compuesto 75 (56 mg, 0,15 mmol) y ácido fenilborónico (21 mg, 0,18 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el ejemplo 4, parte B. HPLC-MS $t_R = 2,15$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₄H₂₃NO₅: 381,2, observada LCMS m/z: 326,2 (M+H^tBu).

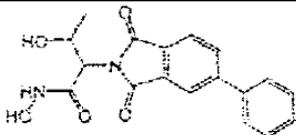
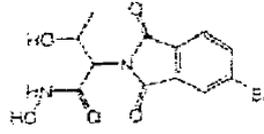
Parte C: El compuesto 77 (75 mg, 100%) se preparó a partir del compuesto 76 (90 mg, 0,23 mmol) utilizando las condiciones de hidrólisis descritas en el ejemplo 11, parte F. HPLC-MS $t_R = 1,24$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₂H₁₀BrNO₅: 327,0, observada LCMS m/z: 328,0 (M+H).

- 25 Parte D: El compuesto 78 se preparó a partir de la reacción del compuesto 77 (40 mg, 0,12 mmol) y tritil-O-hidroxilamina (41 mg, 0,14 mmol) utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D. HPLC-MS $t_R = 2,49$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₃₇H₃₀N₂O₅: 582,2, observada LCMS m/z: 583,2 (M+H).

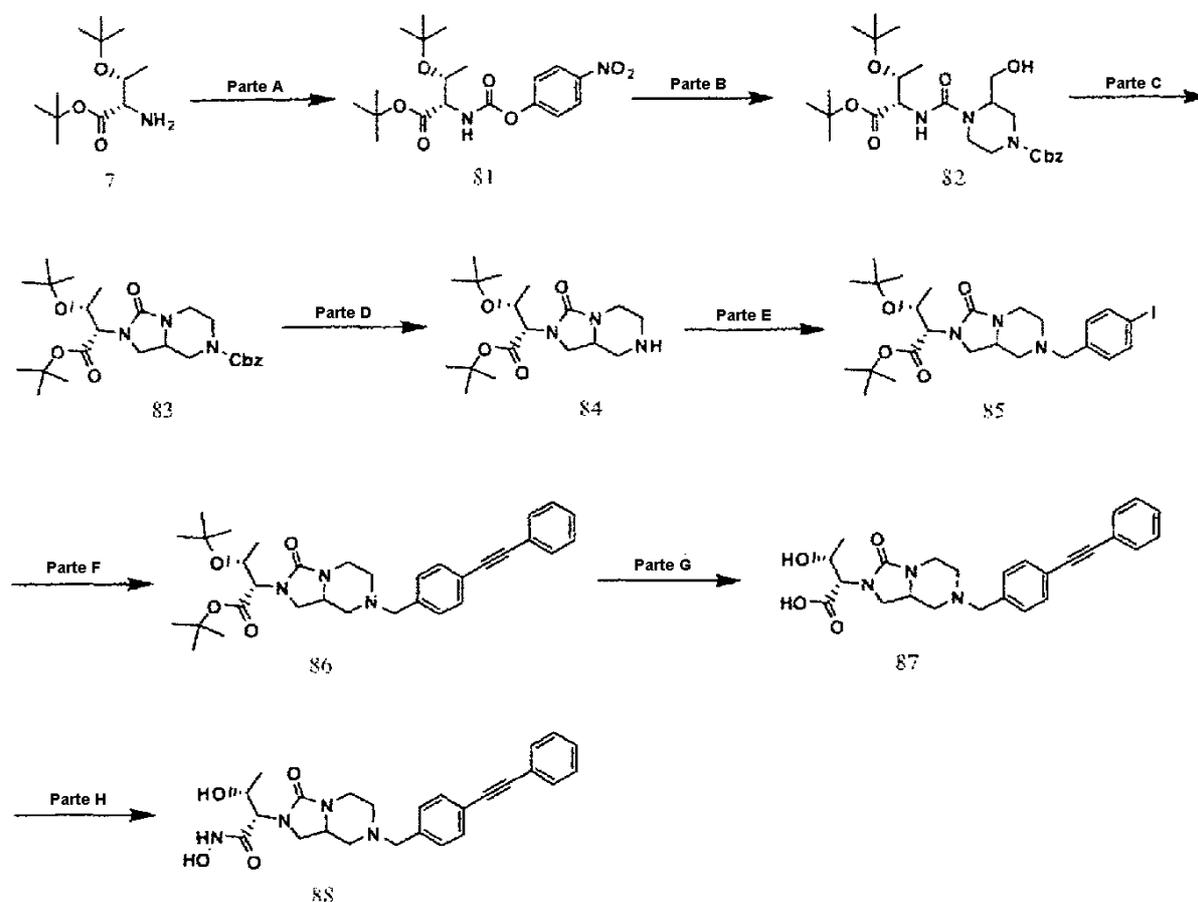
Parte H: Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al compuesto 78 (15 mg, 0,025 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una HPLC preparativa para producir el compuesto 79 (1,8 mg, 21%) como un sólido blancuzco.

5 Los siguientes compuestos 79 y 80 (tabla 9) se sintetizaron utilizando este procedimiento del ejemplo 12.

Tabla 9

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	Tiempo de ret. (min)
79		340,1	341,1	3,11
80		342,0	343,0	2,56

Ejemplo 13



10 Parte A: A una disolución enfriada en hielo de cloruro de 4-nitrofenilo (665 mg, 3,3 mmol) y DIEA (1,6 ml, 9 mmol) en THF (10 ml) se le añadió lentamente a lo largo de 20 minutos una disolución de hidrócloro del éster *terc*-

5 butílico de *tert*-butil-L-treonina (7) (803 mg, 3 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 18 horas. Un análisis de LC-MC indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con la adición de NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto 81, que se sometió a una cromatografía en sílice de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo (917 mg, 77%). HPLC-MS t_R = 2,22 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₉H₂₈N₂O₇: 396,2, observada LCMS m/z: 397,1 (M+H).

10 Parte B: A una disolución del compuesto 81 (396 mg, 1,0 mmol) y DIEA (0,523 µl, 3,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 4-*N*-benciloxycarbonil-2-hidroxi metilpiperazina (300 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se extinguió con la adición de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto 82, que se sometió a una cromatografía en sílice de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo (345 mg, 68%). HPLC-MS t_R = 1,99 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₆H₄₁N₃O₇: 507,3, observada LCMS m/z: 508,3 (M+H).

15 Parte C: Se añadió cloruro de metansulfonilo (61 µl, 0,79 mmol) a una disolución enfriada en hielo del compuesto 82 (334 mg, 0,66 mmol) en DCM (6 ml) y piridina (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con la adición de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto 83, que se sometió a una cromatografía en sílice de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo (290 mg, 90%). HPLC-MS t_R = 1,39 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₆H₃₉N₃O₆: 489,3, observada LCMS m/z: 490,3 (M+H).

20 Parte D: El compuesto 84 (210 mg, 100%) se preparó a partir del compuesto 73 (290 mg, 0,59 mmol) utilizando las condiciones de hidrogenación descritas en el ejemplo 3, parte B. HPLC-MS t_R = 1,19 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₁₈H₃₃N₃O₄: 355,2, observada LCMS m/z: 356,3 (M+H).

25 Parte E: Una mezcla del compuesto 84 (112 mg, 0,32 mmol), carbonato de potasio (52 mg, 0,38 mmol) y bromuro de 4-yodobencilo (112 mg, 0,38 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. Un análisis de LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con la adición de NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Un secado sobre sulfato de magnesio y una concentración produjeron el compuesto 85, que se sometió a una cromatografía en sílice de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo (25 mg, 14%). HPLC-MS t_R = 1,56 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₅H₃₈IN₃O₄: 571,2, observada LCMS m/z: 572,2 (M+H).

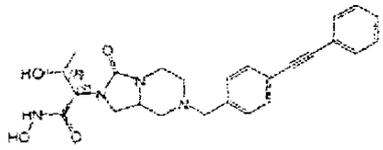
35 Parte F: A una mezcla del compuesto 85 (25 mg, 0,043 mmol), yoduro de cobre (0,5 mg, 2,58 µmol) y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,1 mg, 1,5 µmol) en THF (2 ml) se le añadió fenilacetileno (7 mg, 0,065 mmol) y trietilamina (14 µl, 0,1 mmol). El recipiente de reacción se enjuagó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Un análisis de LC-MS de la reacción indicó que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo (5 ml) y la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado. Un secado sobre sulfato de magnesio, una concentración y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida, con un gradiente de elución (del 0% al 100%) de hexano/acetato de etilo, produjeron el compuesto 86 como un sólido amarillo (23 mg, rendimiento del 98%). HPLC-MS t_R = 1,97 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₃₃H₄₃N₃O₄: 545,3, observada LCMS m/z: 546,3 (M+H).

40 Parte G: Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) al compuesto 86 (23 mg, 0,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se redisolvió en una mezcla de MeCN/agua 1:1 (10 ml) y se liofilizó durante 18 horas para producir el compuesto bruto 87. HPLC-MS t_R = 1,50 min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₅H₂₇N₃O₄: 433,2, observada LCMS m/z: 434,2 (M+H).

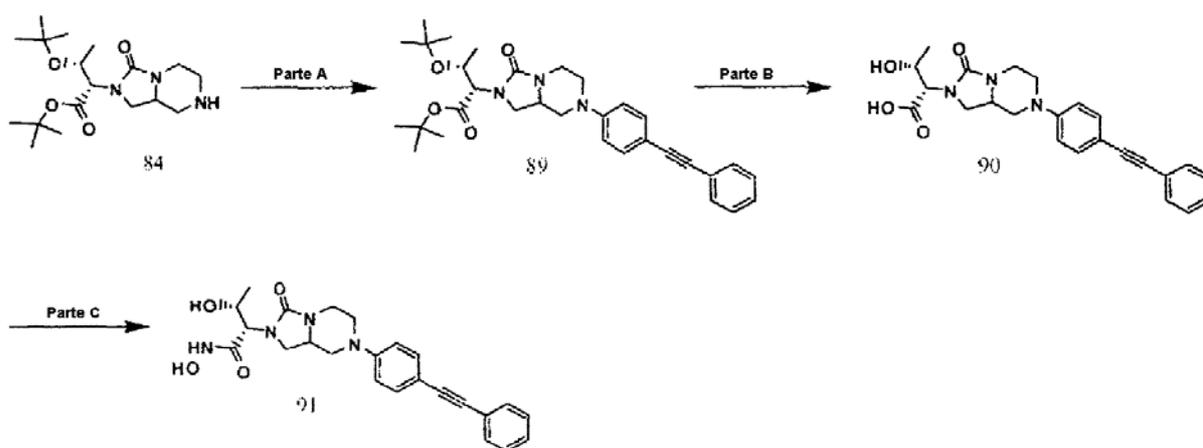
45 Parte H: El compuesto 88 se preparó a partir del compuesto 87 utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D.

El siguiente compuesto 88 se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 13.

Tabla 10

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	Tiempo de ret. (min)
88		448,2	449,2	2,93

Ejemplo 14



5 Parte A: El compuesto 89 (40 mg, 23%) se preparó a partir de la reacción del compuesto 84 (118 mg, 0,33 mmol) y 1-bromo-4-(feniletinil)benceno utilizando las condiciones de acoplamiento descritas en el ejemplo 9, parte A. HPLC-MS $t_R = 1,89$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₃H₄₁N₃O₄: 531,3, observada LCMS m/z: 532,3 (M+H).

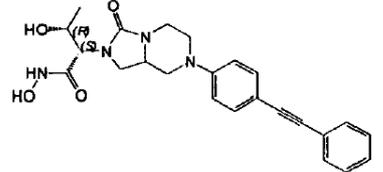
10 Parte B: Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) al compuesto 89 (25 mg, 0,047 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un análisis de LC-MS indicó que la hidrólisis se había completado. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se redisolvió en una mezcla de MeCN/agua 1:1 (10 ml) y se liofilizó durante 18 horas para producir el compuesto bruto 90. HPLC-MS $t_R = 1,55$ min (UV_{254 nm}); masa calculada para la fórmula C₂₄H₂₅N₃O₄: 419,2, observada LCMS m/z: 420,2 (M+H).

Parte H: El compuesto 91 se preparó a partir del compuesto 90 utilizando las condiciones de acoplamiento de péptidos descritas en el ejemplo 2, parte D.

El siguiente compuesto 91 se sintetizó utilizando el procedimiento del ejemplo 14.

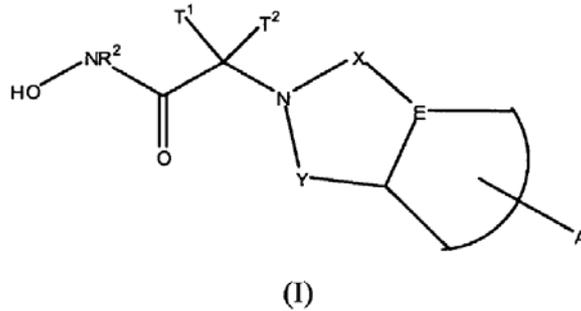
15

Tabla 11

Compuesto nº	Estructura	Masa exacta	MS m/z (M ⁺ +H)	Tiempo de ret. (min)
91		434,2	435,2	3,44

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula:



y sus sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables,

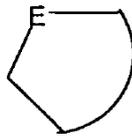
en la que:

5 T¹ es H, y T² es etilo o isopropilo, en la que dicho etilo o isopropilo está sustituido con -OH o NH₂;

X es C(O);

Y es C(O) o CH₂;

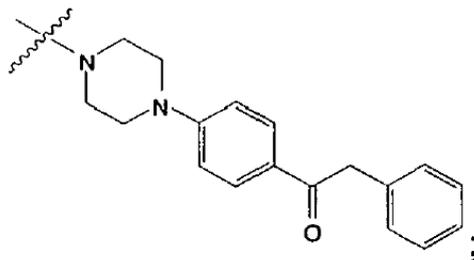
E es C, CH, o N;



10 es un anillo de seis miembros seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclenilo y heterociclilo;

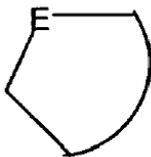
15 A se selecciona del grupo que consiste en etinilo, fenilo, fenilmetilo, piperidina, piperazina, bromo y cloro, en la que dicho etinilo, fenilo, fenilmetilo, piperidina, y piperazina pueden estar no sustituidos o sustituidos con un fenilo adicional o un etinilo adicional; en la que dicho fenilo adicional puede estar no sustituido o sustituido con otro fenilo o etinilo, y también en la que dicho otro fenilo puede estar no sustituido o sustituido con aún otro fenilo; y en la que dicho etinilo adicional está sustituido con otro fenilo, en la que dicho otro fenilo puede estar no sustituido o sustituido con aún otro fenilo;

o A es



R² es hidrógeno.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que



es arilo o heterociclilo.

3.- El compuesto según la reivindicación 2, en el que dicho arilo es fenilo o dicho heterociclilo es piperazina.

5 4.- El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que A es alquinilo de dos a quince átomos de carbono sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo puede estar no sustituido o sustituido además con un fenilo adicional.

5.- El compuesto de la reivindicación 4, en el que dicho alquinilo es etinilo.

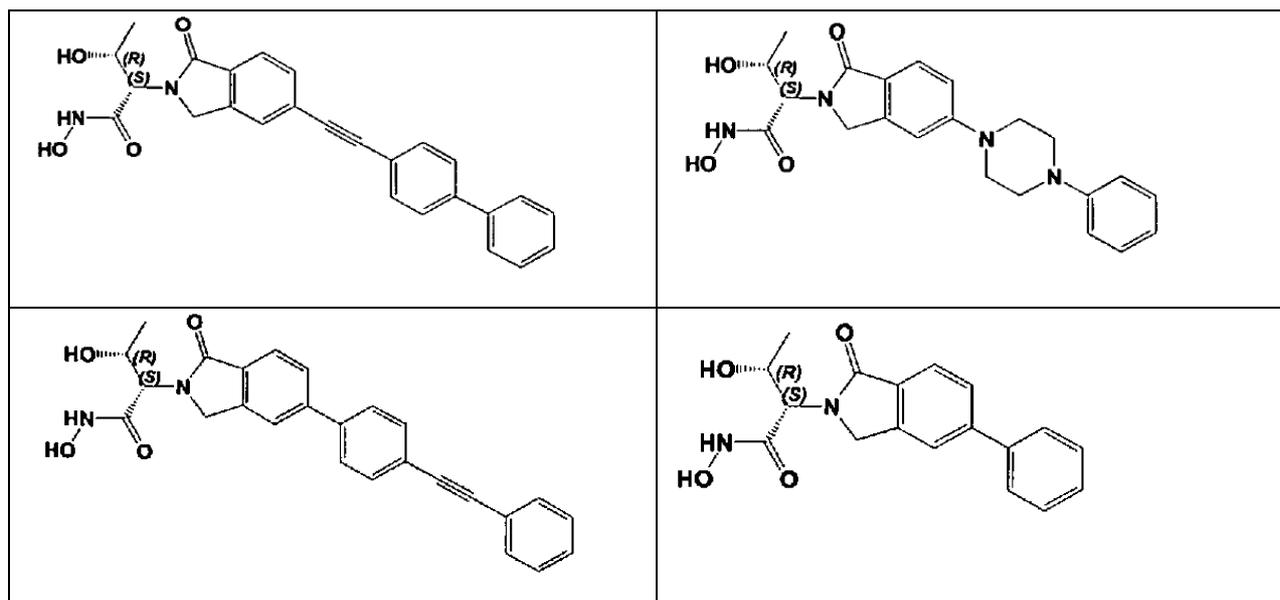
6.- El compuesto de la reivindicación 5, en el que dicho etinilo está sustituido con fenilo, que está meta- o para-sustituido con dicho fenilo adicional.

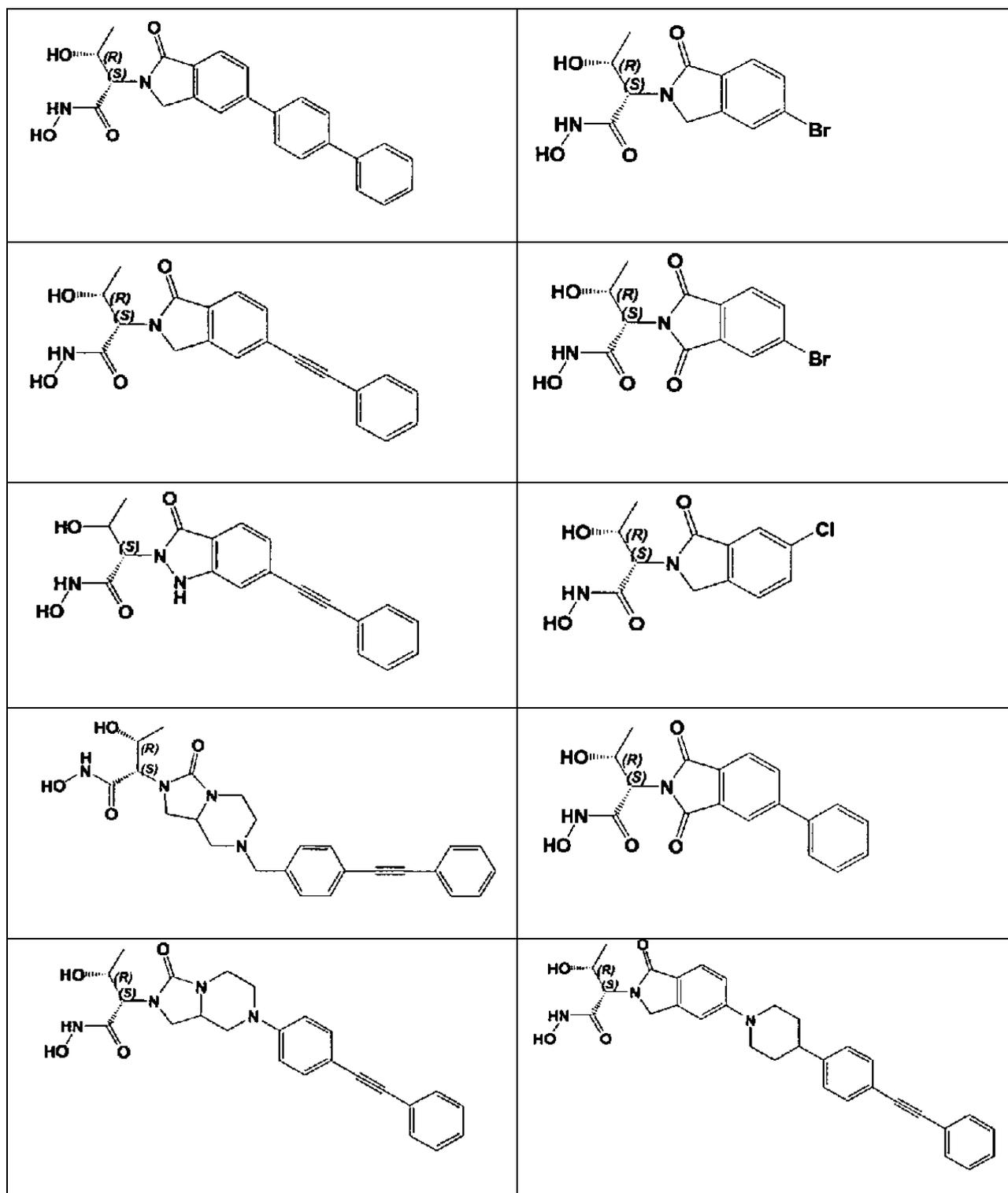
10 7.- El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que A es fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con alquinilo de dos a quince átomos de carbono, en el que dicho alquinilo está sustituido con fenilo; o A es fenilo, sustituido con fenilo preferiblemente en la posición para; o A es piperidinilo, sustituido con fenilo.

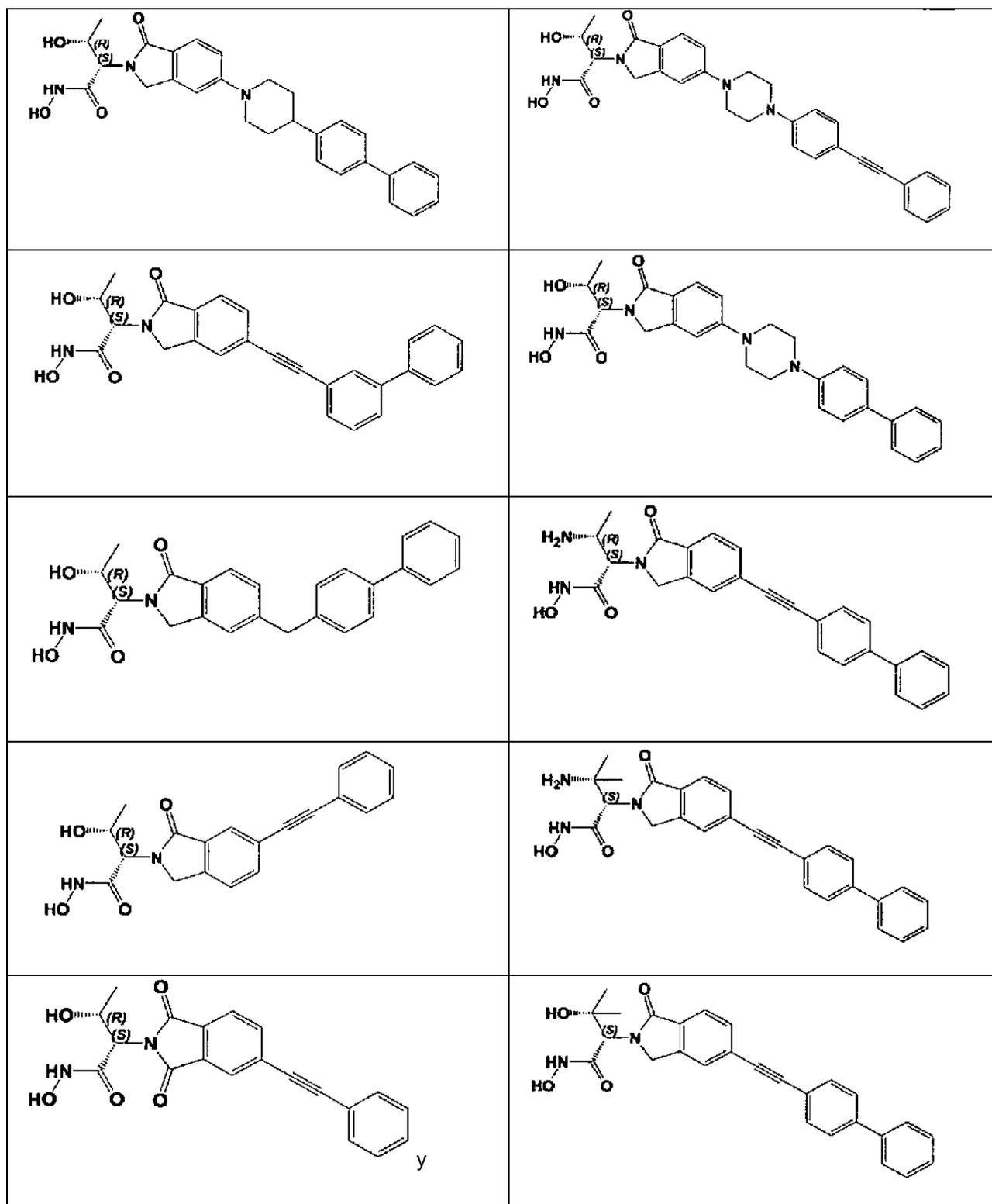
8.- El compuesto de la reivindicación 7, en el que dicho alquinilo es etinilo.

15 9.- El compuesto de la reivindicación 7, en el que dicho piperidinilo está para-sustituido con fenilo sustituido con fenilo; o en el que dicho piperidinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo está para-sustituido con un fenilo adicional; o en el que dicho fenilo que sustituye a dicho piperidinilo está sustituido con alquinilo de dos a quince átomos de carbono, en el que dicho alquinilo está sustituido con fenilo; o en el que dicho piperidinilo está para-sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido con etinilo, que está sustituido con fenilo.

10.- Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:







o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable.

11.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma purificada.

- 12.- Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 13.- Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable, y al menos un agente, un fármaco, un medicamento, un anticuerpo y/o un inhibidor adicional, para tratar una enfermedad mediada por el receptor de la UDP-3-O-(R-3-hidroxiimirstoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), o un agente antibacteriano.
- 14.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable, para su uso en un tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.
- 10 15.- El compuesto para su uso de la reivindicación 14, para el tratamiento de una infección microbiana.
- 16.- El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en el que dicha infección microbiana es una infección bacteriana o fúngica.
- 17.- El compuesto para su uso de la reivindicación 16, en el que dicha infección bacteriana es una infección por organismos gram-negativos o una infección por organismos gram-positivos.
- 15 18.- El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en el que dicha infección microbiana está provocada por al menos un organismo seleccionado del grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter hydrophila*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella henselae*, *Bordetella pertussis*,
 20 *Branhamella catarrhalis*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella canis*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chafeenis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*,
 25 *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella corporis*, *Prevotella endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella oralis*, *Proteus mirabilis*,
 30 *Proteus myxofaciens*, *Proteus penner*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Rickettsia prowazekii*, *Salmonella enterica*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptobacillus moniliformis*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, y *Yersinia pseudotuberculosis*.
- 35 19.- El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o su sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18.