

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 078**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2006 E 06788825 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1912662**

54 Título: **Inhibidores de la péptido deformilasa**

30 Prioridad:

29.07.2005 US 704183 P
19.08.2005 US 709481 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2013

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US

72 Inventor/es:

AXTEN, JEFFREY, MICHAEL y
MEDINA, JESUS, R.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 078 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

Inhibidores de la péptido deformilasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos antibacterianos nuevos, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como inhibidores de la péptido deformilasa.

Antecedentes de la invención

10 El iniciador bacteriano metionil ARNt se modifica por medio de la metionil ARNt formiltransferasa (FMT) produciendo formil metionil ARNt. La formil metionina (f-met) se incorpora a continuación al extremo N-terminal de los polipéptidos sintetizados de forma reciente. La polipéptido deformilasa (PDF o Def) deformila a continuación los productos primarios de la traducción produciendo N-metionil polipéptidos. La mayoría de las proteínas intracelulares se procesan de forma adicional mediante la metionina amino peptidasa (MAP) produciendo el péptido maduro y metionina libre, la cual se recicla. Tanto la PDF como la MAP son esenciales para el crecimiento bacteriano, y la PDF es necesaria para la actividad de la MAP.

15 La polipéptido deformilasa se encuentra en todas las eubacterias para las que se dispone de una amplia cobertura de información de la secuencia genética. La diversidad de secuencias entre los homólogos de PDF es elevada; con al menos una identidad del 20% entre secuencias lejanas relacionadas. Sin embargo, la conservación alrededor del sitio activo es muy elevada, con diversos residuos conservados por completo, incluyendo una cisteína y dos histidinas que se necesitan para coordinar el metal del sitio activo (Meinzel, T. et al., J. Mol. Biol. 267, 749-761, 1997).

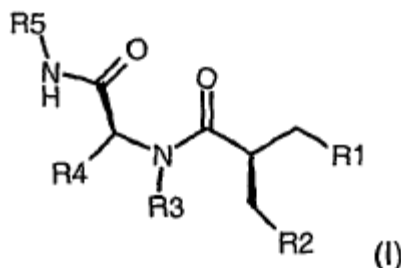
20 Se reconoce a la PDF como una diana antibacteriana atractiva, ya que se ha demostrado que esta enzima es esencial para el crecimiento bacteriano *in vitro* (Mazel, D. et al., EMBO J. 13 (4), 914 - 923, 1994), se cree que no está implicada en la síntesis de proteínas en los eucariontes (Rajagopalan et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 12418 - 12419, 1997), y se conserva de forma universal en los procariontes (Kozak, M., Microbiol. Rev. 47, 1 - 45, 1983). Por consiguiente, los inhibidores de la PDF pueden servir potencialmente como agentes antibacterianos de amplio espectro, y han sido asunto de varias recapitulaciones (Jain et al., Current Medicinal Chemistry, 12, 1607 - 1621, 2005; Johnson et al., Current Drug Targets: Infectious Disorders, 5, 39 - 52, 2005; Boularot et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 5, 809 - 822, 2004; Giglione et al., Molecular Microbiology, 36, 1197 - 1205, 2000).

Sumario de la invención

30 La presente invención implica ciertos nuevos compuestos antibacterianos representados por la fórmula (I) a continuación en la presente memoria descriptiva y su uso como inhibidores de la PDF.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



en la que:

35 R1 se selecciona de -C(O)-NH(OH) ó -N(OH)-CHO;

R2 se selecciona de:

- 1) alquilo C₁-C₆,
- 2) cicloalquilo C₃-C₇,

3) arilo, y

4) heteroarilo,

de los que dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6; dicho cicloalquilo C₃-C₇, arilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R7;

- 5 R3 y R4 están unidos entre sí formando un anillo heterocicloalquilo de 5 - 7 elementos opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₃ que pueden estar unidos al mismo átomo de carbono y opcionalmente unidos entre sí formando un sistema de anillo espiro con dicho anillo heterocicloalquilo de 5 - 7 elementos; o R3 se selecciona de: H y alquilo C₁-C₆, y R4 es la cadena lateral de aminoácido de: glicina, alanina, valina, leucina, terc-leucina, isoleucina, fenilalanina, serina, treonina, tirosina, cisteína, metionina, lisina, arginina, histidina, triptófano, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, o glutamina;
- 10

R5 se selecciona de:

1) -C(O)R8,

2) -C(O)OR8, y

3) -C(O)NR8R9;

- 15 cada R6 se selecciona independientemente de:

1) OH,

2) CF₃,

3) -NR9R9,

4) ciano,

- 20 5) -O- alquilo C₁-C₃,

6) fenilo,

7) heteroarilo,

8) heterocicloalquilo,

9) -NHC(O)O alquilo C₁-C₆, y

- 25 10) -NHCOH;

cada R7 se selecciona independientemente de:

1) OH,

2) halo,

3) ciano,

- 30 4) nitro,

5) -NR9R9,

6) CF₃,

7) -NHC(O)CH₃,

8) -OCH₃,

- 35 9) alquilo C₁-C₆,

10) heteroarilo, y

11) heterocicloalquilo;

R8 se selecciona de:

- 1) alquilo C₁-C₆,
- 2) alqueno C₂-C₆,
- 3) cicloquilo C₃-C₇,
- 4) fenilo,
- 5) heteroarilo, y
- 6) heterocicloalquilo,

de los que dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₆, dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R₇; y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₁₀;

10 cada R₉ se selecciona independientemente de:

- 1) H y
- 2) alquilo C₁-C₆, y

cada R₁₀ se selecciona independientemente de:

- 1) OH,
- 15 2) alquilo C₁-C₆,
- 3) fenilo,
- 4) NH₂, y
- 5) -C(O)O alquilo C₁-C₆.

En una realización, R₁ es -N(OH)-CHO.

20 En otra realización R₂ es alquilo C₁-C₆ o cicloquilo C₃-C₇ no sustituido.

En otra realización R₂ es n-butilo o ciclopentilo no sustituido.

En otra realización R₃ y R₄ están unidos entre sí formando un anillo pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₃.

En otra realización R₃ y R₄ están unidos entre sí formando un anillo 3,3-dimetil-pirrolidinilo.

25 En otra realización R₃ y R₄ están unidos entre sí formando un anillo pirrolidinilo no sustituido.

En otra realización R₃ es H y R₄ es la cadena lateral de aminoácido de terc-leucina.

En otra realización R₁ es -N(OH)-CHO, R₂ es ciclopentilo no sustituido, y R₃ y R₄ están unidos entre sí formando un anillo pirrolidinilo no sustituido.

Los compuestos útiles en la presente invención se seleccionan del grupo que está constituido por:

- 30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-{{formil(hidroxi)amino}metil}propanoil)-*N*-[(4-fluorofenil)carbonil]-L-prolinamida;
- N*-acetil-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-{{formil(hidroxi)amino}metil}propanoil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-{{formil(hidroxi)amino}metil}propanoil)-*N*-(fenilcarbonil)-L-prolinamida;
- N*-[[4-(acetilamino)fenil]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-{{formil(hidroxi)amino}metil}propanoil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-{{formil(hidroxi)amino}metil}propanoil)-*N*-[(metiloxi)acetil]-L-prolinamida;
- 35 *N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-{{formil(hidroxi)amino}metil}propanoil)-L-prolil]-6-(trifluorometil)-3-piridincarboxamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-{{formil(hidroxi)amino}metil}propanoil)-*N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-{{formil(hidroxi)amino}metil}propanoil)-*N*-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-L-

- prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-fluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(3-fluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 5 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(3-fluoro-4-metilfenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-4-morfolinocarboxamida;
- N*-[(3-cianofenil)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2,5-difluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(metiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 10 *N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-4-piridincarboxamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-[[(*trans*-4-aminociclohexil)oxi]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-6-(4-morfolinil)-3-piridincarboxamida;
- 15 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1-*H*-pirazol-1-il)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[fenilmetil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(etiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(tetrahidro-2-*H*-piran-4-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 20 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(ciclopentiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1-*H*-imidazol-1-il)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-[(ciclohexiloxi)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-tienilcarbonil)-*L*-prolinamida;
- 25 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-propen-1-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- [1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]carbamato de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetilo;
- N*-[(ciclobutiloxi)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil)oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-[[(*trans*-3-aminociclobutil)oxi]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(4-etil-1-piperazinil)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2,2-dimetilpropanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-metiletil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-metil-3-pirrolidinil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros);

- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3*R*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3*S*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 5 [1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]carbamato de 1-metil-3-piperidinilo (mezcla de diastereómeros);
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-(1-metiletil)-3-pirrolidinil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(4-isoxazolilcarbonil)-*L*-prolinamida;
- 10 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 15 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1*S*]-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1*R*]-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1-piperazinil)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(2-metilpropanoil)-*L*-prolinamida;
- 20 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(3-metilbutanoil)-*L*-prolinamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-2-piridincarboxamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-3-piridincarboxamida;
- N*-(ciclobutilcarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(etilamino)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 25 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(ciclopropilcarbonil)-*L*-prolinamida;
- N*-(ciclopentilacetil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- N*-(ciclopentilcarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- N*-(ciclohexilcarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 30 3-[[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]amino]carbonil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (mezcla de diastereómeros);
- N*-(ciclopentilcarbonil)-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-*L*-prolinamida;
- N*-(2,2-dimetilpropanoil)-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-(metiloxi)carbonil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1,1-dimetiletil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-*L*-prolinamida;
- N*-[(etilamino)carbonil]-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-*L*-prolinamida;
- N*'-(ciclopentilcarbonil)-*N*'-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3-metil-*L*-valinamida;
- N*'-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*'-(2,2-dimetilpropanoil)-3-metil-*L*-valinamida;
- 40 *N*'-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*'-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-metil-*L*-

- valinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-metiletil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- N*-[[ciclopentilamino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- N*-[[butilamino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 5 *N*^o-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*'-[(etilamino)carbonil]-3-metil-L-valinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(metiloxi)fenil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- N*-[[ciclohexilamino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- N*^o-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3-metil-*N*'-[(metiloxi)carbonil]-L-valinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[propilamino]carbonil]-L-prolinamida;
- 10 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-propen-1-ilamino)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(dimetilamino)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[fenilmetil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*'-[(metiloxi)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-feniletal]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 15 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(metilamino)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-fenilbutil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 20 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(2*R*)-2-hidroxiopropil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- clorhidrato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(3-piridinil)etil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-fenilpropil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 25 *N*-[[2-(1-benzofuran-2-il)etil]amino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 4-[[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolil]amino]carbonil]amino]-1-piperidincarboxilato de etilo;
- 30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(2-piridinil)etil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(2-pirazinil)etil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(4-piridinil)etil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-hidroxiutil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[5-hidroxiutil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-(dimetilamino)propil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 40 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-[5-(metiloxi)-1*H*-indol-3-

- il]etil]amino)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 5 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[(1-metil-1-*H*-imidazol-2-il)metil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[(1,5-dimetil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[3-(4-morfolinil)propil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 10 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[2-fenilpropil]amino]carbonil]-L-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[2-(1-piperidinil)etil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[2-hidroxietil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 15 formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[2-(1-pirrolidinil)etil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[3-[(1-metiletil)oxi]propil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 20 *N*-[[[2-(4-aminofenil)etil]amino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[3-hidroxipropil]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- N*-(aminocarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(ciclopropilamino)carbonil]-3,3-dimetil-L-prolinamida;
- 25 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[[3*R*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[tetrahidro-2-furanilmetil]amino]carbonil]-L-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- N*-[(ciclobutilamino)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 30 *N*-[[[2-(6-amino-5-fluoro-3-piridinil)etil]amino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[[2-oxetanilmetil]oxi]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(etilamino)carbonil]-3,3-dimetil-L-prolinamida;
- 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(ciclopropilamino)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(metilamino)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[[3-metil-3-oxetanil]metil]oxi]carbonil]-L-prolinamida;
- 40 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(3-oxetaniloxi)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[3*S*]-tetrahidro-3-furanilamino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[3-metilbutil]amino]carbonil]-L-prolinamida;

- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2-(4-piridazinil)etil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-([[1*S*]-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 5 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-([[1*R*]-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2-(metiloxi)etil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 10 *N*-(aminocarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- N*-[[*trans*-3-cianociclobutil]amino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida (mezcla de *trans*-diastereómeros);
- 15 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[3*S*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-([[2-(6-amino-5-chloro-3-piridinil)etil]amino]carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 20 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilet]amino]carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-[[ciclobutiloxi]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*L*-prolinamida;
- 25 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2*S*]-2-hidroxi-2-fenilet]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2*R*]-2-hidroxi-2-fenilet]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[5-metil-1*H*-pirazol-3-il]amino]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamino]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2-(1*H*-pirazol-1-il)etil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2-(dietilamino)etil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(fluoroetil)amino]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[3-(dietilamino)propil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 40 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[3-(metiloxi)propil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- N*-[[3,3-bis(etiloxi)propil]amino]carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-([[1,1-dimetilet]oxi]carbonil]amino)propil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida; y

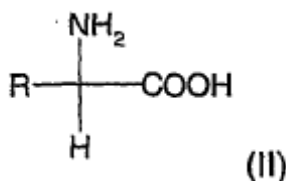
1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[({2-[4-(formilamino)fenil]etil}amino)carbonil]-L-prolinamida.

5 Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de “alquilo” como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “alqueno” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de “alqueno” como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, eteno y propeno.

10 Como se usa en el presente documento, el término “alquino” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de “alquino” como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, acetileno y 1-propino.

Como se usa en el presente documento, el término “cadena lateral de aminoácido” se refiere al grupo R o grupo funcional de un aminoácido como se describe en la fórmula (II) a continuación.



15 Por ejemplo, la “cadena lateral de aminoácido” o grupo R es CH₃ para alanina, (CH₃)CH- para valina, (CH₃)₂CH-CH₂- para leucina, (CH₃)₃C- para terc-leucina, fenil-CH₂- para fenilalanina, CH₃-S-CH₂-CH₂- para metionina, etc.

20 Como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un anillo hidrocarburo aromático. Los grupos arilo son sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos. El anillo arilo monocíclico se refiere a fenilo. Los anillos arilo bicíclicos se refieren a naftilo y anillos en los que el fenilo se condensa a un anillo cicloalquilo o cicloalqueno que tiene 5, 6 ó 7 átomos miembros. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria descriptiva.

25 Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo hidrocarburo saturado que tiene un número específico de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria descriptiva. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, el término “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I) y “halo” se refiere a los radicales de halógeno flúoro, cloro, bromo y yodo.

30 Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos en forma de átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria descriptiva. Los grupos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos condensados, espiro o puenteados. Los anillos heteroarilo monocíclicos tienen 5 ó 6 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos anillos en los que el fenilo y un anillo heterocicloalquilo monocíclico están unidos formando un sistema de anillo bicíclico puenteadado, espiro o condensado, y aquellos anillos en los que un anillo heteroarilo monocíclico y un anillo cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heteroarilo monocíclico están unidos formando un sistema de anillo bicíclico condensado, espiro o puenteadado. Heteroarilo incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, furopiridinilo, y naftiridinilo.

45 Como se usa en el presente documento, el término “heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

Como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos en forma de átomos miembros en el anillo. Sin embargo, los anillos de heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se define en la presente memoria descriptiva. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos que tienen de 4 a 7 átomos miembros. En ciertas realizaciones, el heterocicloalquilo está saturado. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo es insaturado, pero no aromático. Heterocicloalquilo incluye pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatilanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, y azetidínilo.

Como se usa en el presente documento, el término “átomos miembros” se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando más de un átomo miembro está presente en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido de forma covalente a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Los átomos que constituyen un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros en la cadena o anillo.”

Como se usa en el presente documento, el término “opcionalmente sustituido” indica que un grupo, tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes tal como se define en la presente memoria descriptiva. “Sustituido”, en referencia a un grupo, indica que se reemplaza un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. Debe entenderse que el término “sustituido” incluye la condición implícita de que tal sustitución será de conformidad con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimenta espontáneamente transformación tal como por transposición, ciclación, o eliminación). En ciertas realizaciones, un solo átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre y cuando tal sustitución sea de conformidad con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en la presente memoria descriptiva para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I. De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, se pueden preferir sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I a la base libre o ácido libre respectivos, porque dichas sales imparten mayor estabilidad o solubilidad a la molécula facilitando de esta manera la formulación en una forma farmacéutica. Por consiguiente, la invención está dirigida además a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I.

Como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar el compuesto purificado por separado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de tales grupos funcionales ácido. Las sales representativas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y zinc; aminas primarias, secundarias y terciarias orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional básico y son, por lo tanto, capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por medio del tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, p-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, o-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), p-aminobencenosulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato), y naftaleno-2-sulfonato.

Como se usa en el presente documento, el término "compuestos de la invención" significa tanto los compuestos de acuerdo con la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar los solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como acetona, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos, en los que el agua es el disolvente que se incorpora a la red cristalina, se denominan típicamente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

El experto en la técnica apreciará adicionalmente que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en estructuras cristalinas diferentes). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y disolución. Los polimorfos presentan típicamente puntos de fusión diferentes, espectros de IR, y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir polimorfos distintos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos, usados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en temperatura, presión, o disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones.

Secuencia sintética general

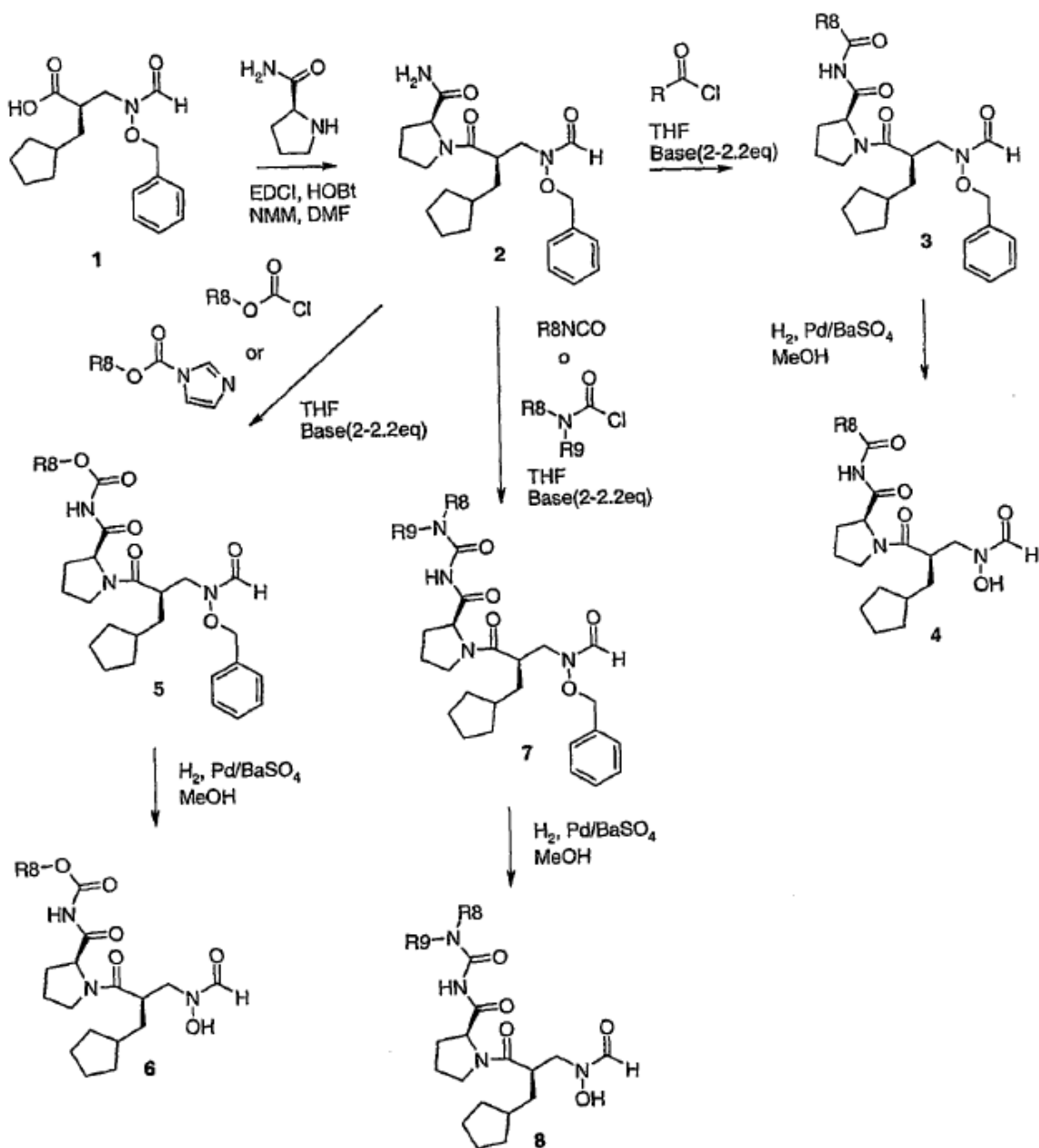
Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos, que son meramente ilustrativos de los procedimientos por los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como se representa en el Esquema 1 a continuación, usando como materiales de partida los compuestos previamente descritos en el documento WO 2003101442 y documento WO 2002070541. En el procedimiento preferido, el ácido carboxílico (1) se somete a un acoplamiento EDCI con L-prolinamida para proporcionar la amida (2), un intermedio versátil para la preparación de los compuestos de la invención. La amida primaria (2) se hace reaccionar con 2 - 2,2 equivalentes de una base y un ácido carboxílico activado o derivado del mismo, tal como (pero no limitado a) un cloruro de ácido, para proporcionar derivados de imida (3). Se puede usar una serie de bases tales como los derivados de aminas (tales como, pero no limitados a, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio), bases alcóxido de metales alcalinos y bases hidruro de metales alcalinos. Los compuestos tales como (3) se hidrogenan en presencia de un catalizador para proporcionar el compuesto (4). El catalizador preferido para la hidrogenación es paladio sobre sulfato de bario (sin reducir), previamente descrito por Nikam et al. (Tetrahedron Letters 1995, 36, 197 - 200) para ácidos hidroxámicos, que minimiza los subproductos resultantes de la escisión reductora del enlace N-O.

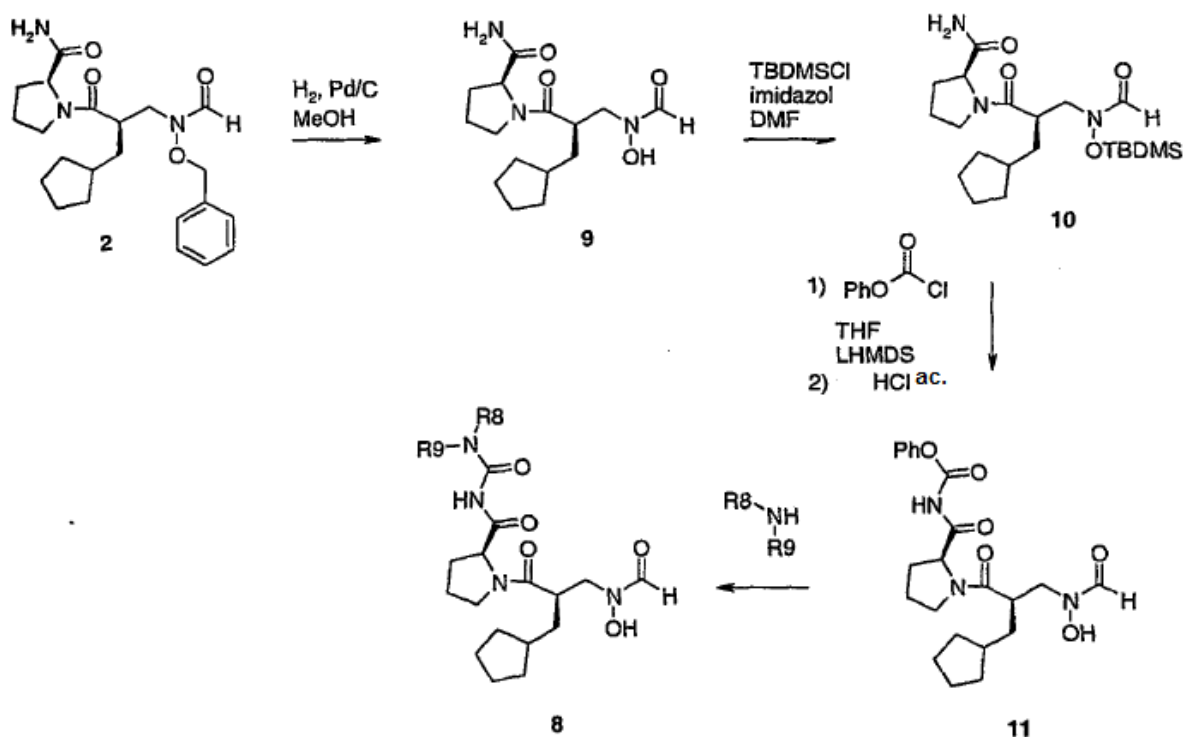
De forma alternativa, el intermedio (2) se puede hacer reaccionar con un cloroformiato, imidazolilcarbonilo o especies similares en presencia de una base para proporcionar los compuestos acilcarbamatos (5), que luego se puede convertir por medio del procedimiento de hidrogenación descrito anteriormente en el compuesto (6).

Además, el intermedio (2) se puede hacer reaccionar con un isocianato o cloruro de carbamoilo (o derivado similar) y base para proporcionar el compuesto (7), que se puede hidrogenar como se describe anteriormente para dar lugar al compuesto acilurea (8). Cuando un isocianato se usa en la conversión de (2) a (7), puede que no se necesite una base para que la reacción proceda.

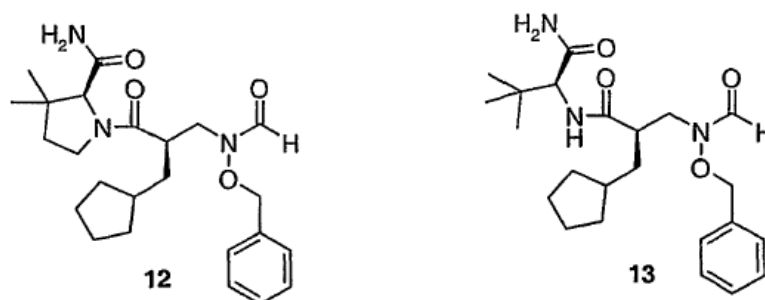
Esquema 1



Se ha inventado un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de acilurea (8). El procedimiento se ilustra en el Esquema 2. El intermedio (2) se hidrogena sobre un catalizador de paladio en metanol para proporcionar el compuesto (9), que se protege a continuación como su éter de terc-butildimetilsililo (TBDMS), el compuesto (10). El compuesto (10) se hace reaccionar con clorofenolato de fenilo en presencia de dos equivalentes de base, seguido de interrupción con ácido acuoso y procesamiento para eliminar el grupo TBDMS. Esto proporciona el compuesto (11), que es un intermedio útil para la preparación de acilureas. Por ejemplo, el compuesto (11) se puede hacer reaccionar con una amina en diversos disolventes (tales como, pero no limitado a, metanol, etanol, acetonitrilo, diclorometano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida) para dar el compuesto (8). El procedimiento permite el aislamiento directo del producto de la mezcla de reacción, sin la necesidad de un procedimiento de procesamiento.

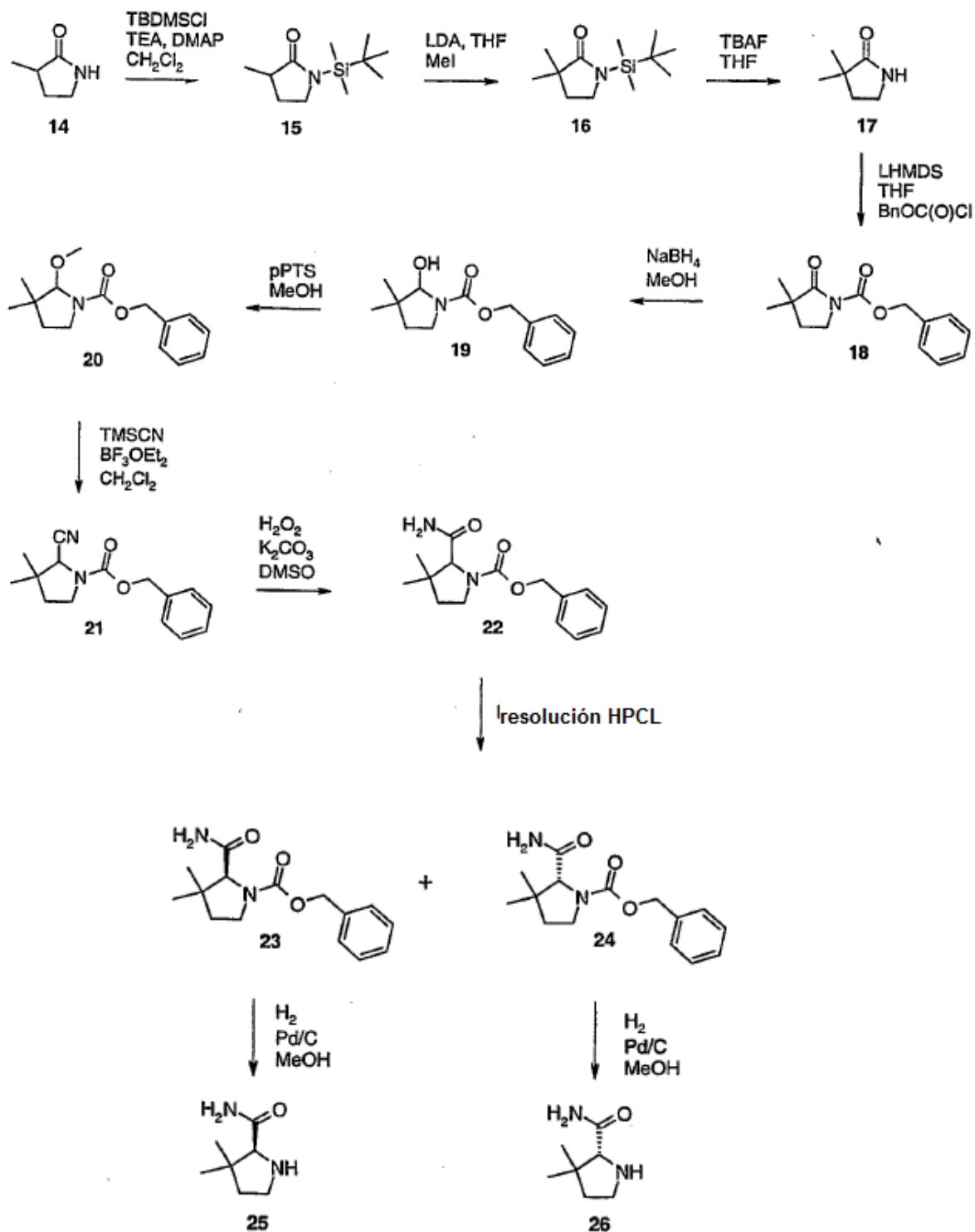
Esquema 2

Los procedimientos descritos anteriormente en los Esquemas 1 y 2 se pueden usar para preparar los compuestos de la invención que contienen diferentes grupos R3 y R4. Por ejemplo, la sustitución de L-prolinamida por terc-L-leucina, o 3,3-dimetil-L-prolinamida en la preparación de (2) a partir de (1) proporcionará los intermedios (12) y (13) respectivamente, que se pueden convertir en compuestos de la invención por medio de los procedimientos detallados en los Esquemas 1 y 2.



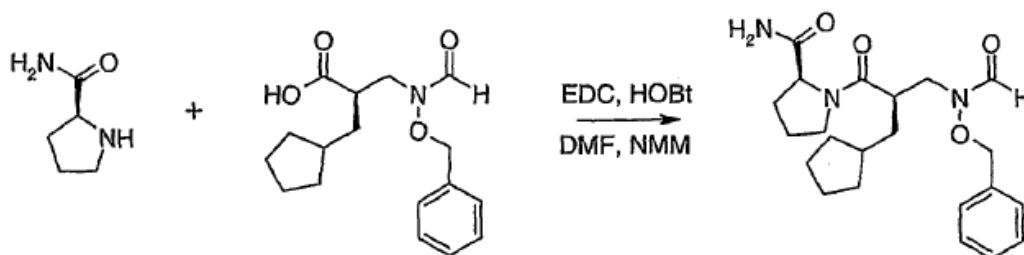
El procedimiento para la preparación de la 3,3-dimetil-L-prolinamida se muestra en el Esquema 3. La 3-metil-2-pirrolidinona (14) disponible en el mercado se puede proteger como un éter de terc-butildimetilsililo (TBDMS) (15), que se alquila con yoduro de metilo para proporcionar (16). Se elimina el grupo protector de nitrógeno para proporcionar el compuesto (17) y se reemplaza con un grupo benciloxycarbonilo para dar el compuesto (18). La reducción de la carbonilamida proporciona el compuesto (19), que se trata con metanol ácido para preparar (20). El compuesto (20) se puede tratar con cianuro de trimetilsililo y eterato de trifluoruro de boro para preparar el compuesto (21), que se convierte en el compuesto (22) por medio de tratamiento con peróxido de hidrógeno en dimetilsulfóxido con carbonato de potasio catalítico, el procedimiento de Katritzky et al. (Síntesis, 1989, 12, 949 - 950). El racemato (22) se resuelve a continuación, utilizando HPLC quiral preparativa para dar compuestos enantioméricamente puros (23) y (24), y que a continuación se hidrogenan sobre un catalizador de paladio en metanol para proporcionar 3,3-dimetil-L-prolinamida (25) y 3,3-dimetil-D-prolinamida (26), respectivamente.

Esquema 3



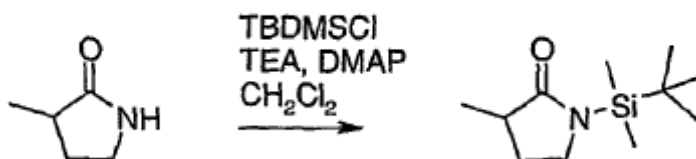
Procedimientos experimentales:

5 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(feniloxi)carbonil]-*L*-prolinamida

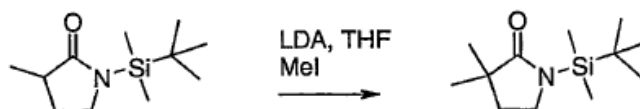


Se disolvieron ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico (documento WO 2003101442, 38,2 g, 0,125 mol), L-prolinamida (14,3 g, 0,125 mol,) N-metilmorfolina (34,4 ml, 0,313 mol,) y HOST (18,65 g, 0,138 mol) en DMF (400 ml) con agitación. Se añadió EDC (26,46 g, 0,138 moles) en porciones y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mayor parte de la DMF se eliminó en vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (1 l) Esta solución se lavó con solución de HCl 0,5 M frío (200 ml), dos veces con agua (200 ml), se saturó con solución acuosa de NaHCO₃, salmuera, y después se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar, el material bruto se disolvió en acetato de etilo caliente (~ 150 ml) con agitación. Mientras se mantenía la solución caliente se añadió hexano (~ 150 ml) hasta que la solución se volvió turbia. El enfriamiento lentamente a temperatura ambiente con agitación dio una suspensión espesa. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo : hexanos 1:1, seguido de lavado con hexanos. Después del secado, se obtuvo el producto 1-[(2*R*)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoiloil]-L-prolinamida en forma de un sólido blanco (34,4 g, rendimiento al 69%). CL/EM m/z 402 (MH⁺).

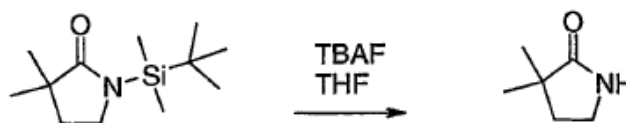
1-[(2*R*)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoiloil]-3,3-dimetil-L-prolinamida



En un matraz de 500 ml secado en estufa bajo argón se disolvió 3-metil-2-pirrolidinona (0,186 mol, 18,4 g) en 200 ml cloruro de metileno. A esta solución se añadió trietilamina (0,223mol, 22,6 g), dimetilaminopiridina (0,019 mol), 2,27 g), y cloruro de t-butildimetilsililo (0,204mol, 30,8 g). Esta mezcla se agitó durante 18 horas a 20°C después de lo cual se vertió en 500 ml de agua, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2x100 ml), salmuera (100 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró. El aceite bruto resultante se purificó sobre 400 g de sílice (EtOAc / hexanos), dando 35,0 g (88%) de 1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-3-metil-2-pirrolidinona de un aceite transparente. CLEM (ESI⁺) = 214 m/z (MH⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,40 - 3,25 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,20 - 1,18 (d, 3H, J = 7,06 Hz), 0,95 (s, 9H), 0,29 - 0,27 (d, 6H, J = 6,70 Hz).



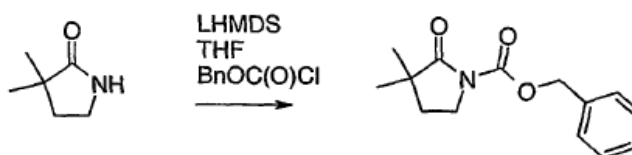
En un matraz de 3 bocas de 1000 ml secado en estufa equipado con septos y termómetro, se cargó diisopropilamina (0,177mol, 17,9 g) y 300 ml de THF. La solución se enfrió a 0°C y Se añadió n-butil-litio (0,193 mol, 77,1ml de una solución 2,5 M en hexanos) con agitación durante 5 minutos. Después de 30 min, la reacción se enfrió a -78°C y Se añadió gota a gota una solución de 1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-3-metil-2-pirrolidinona (0,161 mol , 34,3 g) en 80 ml de THF manteniendo temperatura de reacción por debajo de - 60°C. Una vez completa, la reacción se calentó a 20°C. Después de 1 h, la reacción fue se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución de yodometano (0,177mol, 25,1 g) en 10 ml de THF durante 10 minutos. La reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 16 horas, después de lo cual se añadió 300 ml de NH₄Cl saturado. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x150 ml), los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite bruto resultante se purificó sobre 400 g de sílice (acetato de etilo / hexanos) para dar 29,9 g (82%) de 1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-3,3-dimetil-2-pirrolidinona en forma de un aceite amarillo claro. CLEM (ESI⁺) = 228 m/z (M⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,31 - 3,27 (t , 2H , J = 6,68 Hz) , 1,90 - 1,87 (t , 2H , J = 6,79,HZ) , 1,15 (s , 6H) , 0,96 (s , 9H) , 0,28 (s , 6H).



5

En un matraz de 1000 ml secado al horno bajo argón se disolvió 1- [(1,1-dimeteil)ilil]-3,3-dimetil-2-pirrolidinona (0,129mol, 29,4 g) en 250 ml de THF. La solución resultante se enfrió a 5°C, y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0.194 mol), 194 ml de una solución 1 M en THF durante 30 minutos, sin reacción exotérmica apreciable. La reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 2h, después de lo cual se concentró. El aceite bruto resultante se purificó sobre 400 g de sílice (diclorometano / metanol) dando 8,13 g (56%) de 3,3-dimetil-2-pirrolidinona en forma de un sólido blanco. CLEM (ESI⁺) = 114 m/z (M⁺). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,50 (s ancho 1H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 1,99 - 1,95 (t, 2H, J = 6,83 Hz), 1,18 (s, 6H). C¹³ RMN (CDCl₃) δ 183,87, 39,61, 38,75, 36,44, 24,27.

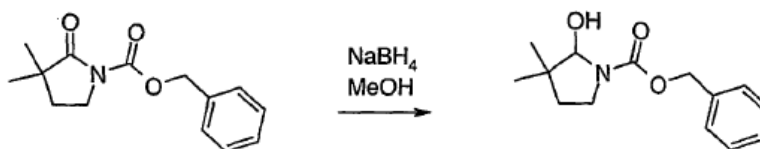
10



15

En un matraz de 1000 ml secado en estufa bajo argón se disolvió 3,3-dimetil-2-pirrolidinona (0,0718 mol, 8,13 g) en 200 ml de THF. La solución resultante se enfrió a -78°C, y se añadió hexametildisilazida de litio (0,0790 mol, 79 ml de una una solución 1 M en THF) durante 15 minutos. Se continuó la agitación durante 30 minutos, después de lo cual se añadió cloroformiato de bencilo (0,0790 mol, 13,5 g) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a 1 /3 del volumen total y se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M (2x200 ml), agua (1x200 ml), y salmuera (1x100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo bruto sobre 120 g de sílice (acetato de etilo / hexanos) produjo 12,3 g (69%) de 3,3-dimetil-2-oxo-1-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo en forma un aceite de color amarillo claro. CLEM (ESI⁺) = 248 m/z (M⁺), 270 m/z (MNa⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,39 - 7,36 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 3,77 - 3,73 (t, 2H, J = 6,96 Hz), 1,91 - 1,88 (t, 2H, J = 7,08 Hz), 1,23 (s, 6H). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 178,83, 151,86, 135,35, 128,60, 128,34, 128,10, 68,00, 42,79, 42,16, 32,95, 24,28.

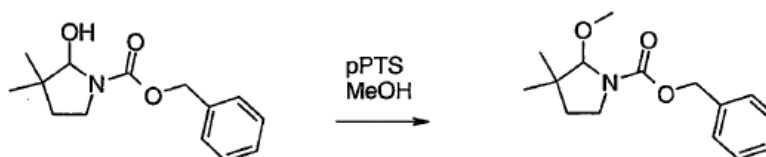
20



25

En un matraz de 500 ml se disolvió 3,3-dimetil-2-oxo-1-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo (0,0494 mol, 12,2 g) en 100 ml de metanol. La mezcla se enfrió a -10°C y se añadió borohidruro de sodio (0,247mol, 9,35 g) lentamente en porciones con agitación, manteniendo una temperatura interna por debajo de -5°C. Después de la adición TLC (90:10 CHCl₃ : EtOAc) confirmó que la reacción había terminado. La mezcla se vertió sobre 500 ml de NH₄Cl acuoso saturado con hielo triturado y se agitó 16 horas, después de lo cual la fase acuosa se extrajo con Et₂O (2x200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron dando 11,8 g, (96%) de 2-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo en forma de un aceite transparente que se usó sin purificación adicional. CLEM (ESI⁺) = 232 m/z ([M-OH]⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) - rotameros δ 7,39 - 7,33 (m, 5H), 5,25 - 5,14 (m, 2H), 4,99 y 4,92 (s, 1H), 3,61 - 3,38 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1 H), 1,62 - 1,56 (m, 1 H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

30

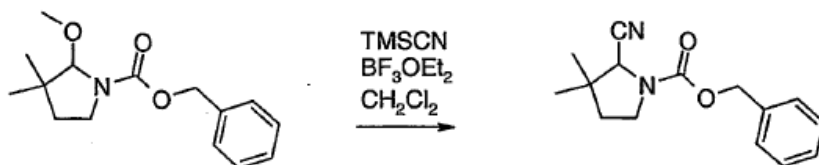


35

En un matraz de 500 ml se disolvió 2-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo (0,0475 mol, 11,8 g) en 100 ml de metanol. Se añadió catalizador de p-toluenosulfonato de piridinio (0,00475 mol, 1,19 g) y la

reacción se agitó a 20°C durante 45 min. La reacción se interrumpió con trietilamina (3 ml) y se concentró. El aceite bruto resultante se purificó sobre 120 g de sílice (cloroformo / acetato de etilo) dando 11,2 g (90%) de 3,3-dimetil-2-(metiloxi)-1-pirrolidincaboxilato de fenilmetilmetilo en forma de un aceite claro. CLEM (ESI⁺) = 286 m/z (MNa⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) - rotameros δ 7,39 - 7,32 (m, 5H), 5,24 - 5,13 (m, 2H), 4,68 y 4,57 (s, 1 H), 3,52 - 3,46 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H) , 1,58 - 1,54 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,9 (s, 3H).

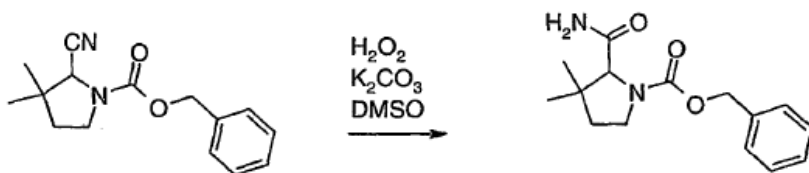
5



En un matraz de 500 ml se disolvió 3,3-dimetil-2-(metiloxi)-1-pirrolidincaboxilato de fenilmetilo (0,0426mol, 11,2 g) en 200 ml de cloruro de metileno bajo argón. Después la solución se enfrió a -78°C, se añadió cianuro de trimetilsililo (0,0640 mol, 6,32 g) seguido por eterato de trifluoruro de boro (0,0640 mol, 9,09 g). Después de 1 hora de agitación, la reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se dejó calentar a 20°C. Después de 2 horas de agitación enérgica, la fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2x100 ml). Todos los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando 10,8 g (98%) de 2-ciano-3,3-dimetil-1-pirrolidincaboxilato de fenilmetilo en forma de un aceite transparente que se usó sin purificación adicional. CLEM (ESI⁺) = 259 m/z (MH⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) - rotameros δ 7,44 - 7,35 (m, 5H), 5,21 y 5,20 (s, 2H), 4,26 y 4,17 (s, 1 H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 1 H), 1,80 - 1,74 (m, 1 H), 1,36 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

10

15



En un matraz de 200 ml se disolvió 2-ciano-3,3-dimetil-1-pirrolidincaboxilato de fenilmetilo (0,0414mol, 10,7 g) en 30 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadió carbonato de potasio (0,0155 mol), 2,14 g con agitación y la reacción se enfrió a 10°C. Vigilando la temperatura interna, se añadió lentamente una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (5,5 ml) para minimizar cualquier reacción exotérmica. Después de que la reacción dejara de desprender gas, se dejó calentar a 20°C y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con cloruro de metileno (3x100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando 12,2 g (cuantitativo, contaminante DMSO mínimo) de un aceite transparente. CLEM (ESI⁺) = 277 m/z (MH⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) - rotameros δ 7,40 - 7,28 (m, 5H) , 6,12 y 5,85 (s ancho, 1H), 5,77 (s ancho, 1H), 5,18 - 5,09 (m , 2H), 3,86 - 3,83 (m, 1H), 3,67 - 3,50 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 1 H), 1,62 - 1,59 (m, 1 H), 1,16 - 1,12 (m, 6H).

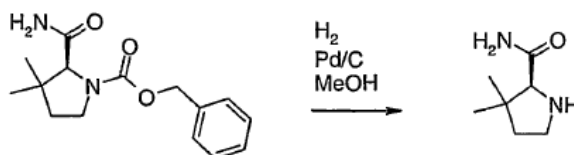
20

25

El material racémico se resolvió por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD 20 μ; 77 x 240 mm, inyección 3 x 4 g, acetonitrilo : isopropanol 95:5, 300 ml / min, detección UV a 220 nM), dando 5,5 g de (2R)-2-(aminocarbonil)-3,3-dimetil-1-pirrolidincaboxilato de fenilmetilo ópticamente puro (99% ee) (tiempo de retención = 2,8 min) en forma de un aceite incoloro transparente, y 5,3 g de (2S)-2-(aminocarbonil)-3,3-dimetil-1-pirrolidincaboxilato de fenilmetilo (tiempo de retención = 5,8 minutos, [α]_D +28,8° (c = 1,0, metanol)) en forma de un aceite incoloro. La pureza enantiomérica se determinó por medio de HPLC quiral analítica (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm) en las siguientes condiciones: acetonitrilo : isopropanol 95:5; 1,0 ml / min, detección UV a 220 nM). Los tiempos de retención (minutos) son enantiómero (R) = 2,6, enantiómero (S) = 4,9.

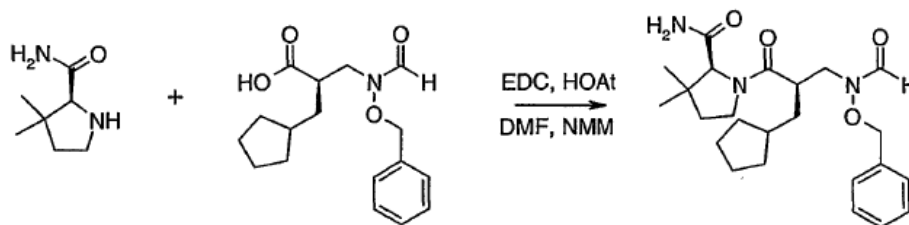
30

35



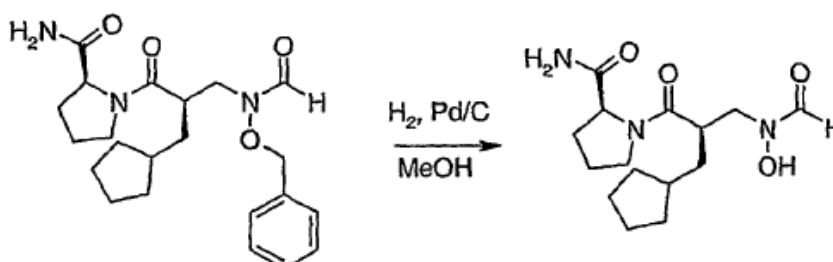
En un matraz de 200 ml se disolvió (2S)-2-(aminocarbonil)-3,3-dimetil-1-pyrrolidincaboxilato de fenilmetilo (0,0192 mol), 5,3 g) en 80 ml de metanol a 20°C. Se añadió Pd / C al 10% (tipo Degussa, 0,53 g) y la mezcla se agitó durante 5 h bajo atmósfera de H₂. El catalizador se filtró y la reacción se concentró dando 2,8 g

(cuantitativo) de 3,3-dimetil-L-prolinamida en forma de un sólido de color blanco. CLEM (ESI⁺) = 143 m/z (MH⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) - rotameros δ 7,20 (s ancho, 1 H), 6,20 (s ancho, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 3,5 - 3,1 (m, 2H), 2,50 (s ancho, 1 H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). [α]_D +1,2° (c = 0,5, metanol).



5 En un matraz de 100 ml secado en estufa se disolvió 3,3-dimetil-L-prolinamida (0,0174 mol, 2,46 g), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-((formil((fenilmetil)oxi)metil)amino)propanoico (documento WO 2003101442, 0,0174 mol, 5,30 g), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,0191 mol, 2,60 g) en 25 ml de DMF con agitación bajo argón. A esta solución se le añadió N-metilmorfolina (0,0522 mol, 5,28 g) seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,0191 moles, 3,67 g). La reacción se agitó a 20°C durante 16 horas, después de lo cual se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 100 ml de HCl 1 M seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite de color amarillo y se purificaron sobre 90 g de sílice (cloroformo / metanol / agua), dando 4,72 g (63%) de 1-((2R)-3-ciclopentil-2-((formil((fenilmetil)oxi)metil)amino)propanoilo)-3,3-dimetil-L-prolinamida en forma de un sólido blanco. CLEM (ESI⁺) = 430 m/z (MH⁺). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) - rotameros δ 8,20 - 7,86 (m, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 5H), 6,01 - 5,50 (m, 2H), 5,05 - 4,70 (m, 2H), 3,89 - 3,56 (m, 4H), 3,14 - 2,90 (m, 2H), 2,16 - 2,5 (m, 1 H), 1,89 - 1,40 (m, 10H), 1,13 - 1,6 (m, 6H), 1,02 - 0,84 (m, 2H).

1-((2R)-3-ciclopentil-2-((formil(hidroxi)amino)metil)propanoilo)-N-((feniloxi)carbonil)-L-prolinamida



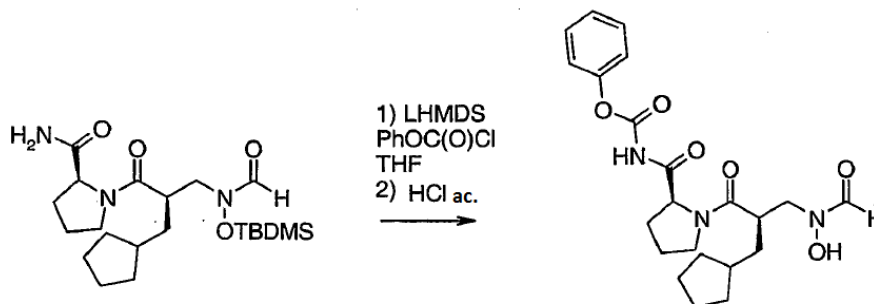
20 Se disolvió 1-((2R)-3-ciclopentil-2-((formil((fenilmetil)oxi)metil)amino)propanoilo)-L-prolinamida (24 g, 0,060 mol) en MeOH (500 ml) y se desgasificó. Se añadió catalizador (Pd / C al 10%, tipo Degussa, húmedo, 2,4 g) y la mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 3 horas. Después de la desgasificación, la suspensión se filtró a través de Celita, se lavó con metanol, y el filtrado se concentró. La espuma resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se diluyó con tolueno (~ 500 ml). Esta solución se concentró después hasta una suspensión (~ 100 ml) y se diluyó con hexanos (200 ml). La filtración, el lavado con hexanos y el secado proporcionaron el producto 1-((2R)-3-ciclopentil-2-((formil(hidroxi)amino)metil)propanoilo)-L-prolinamida (21 g, rendimiento al 113%). El exceso de rendimiento se debe a tolueno residual. CL/EM m/z 312 (MH⁺).



30 Se disolvió 1-((2R)-3-ciclopentil-2-((formil(hidroxi)amino)metil)propanoilo)-L-prolinamida (18 g, 0,058 moles) en DMF (150 ml) y se añadió imidazol (11,8 g, 0,176 moles). La solución se enfrió a 0°C y se añadió TBSCl (13,1 g, 0,087 moles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (400 ml). La mezcla resultante se extrajo con

acetato de etilo (3x200 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2x) y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de esta solución dio una masa blanca oleosa que se trituro y se suspendió en éter (100 ml) durante 1 hora dando una suspensión fina. Se añadieron hexanos (50 ml) y la suspensión se filtró y lavó con éter : hexanos 2:1, seguido de hexanos solos. Después de secar, se obtuvo 1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi](formil)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida en forma de un sólido blanco esponjoso (rendimiento al 71%, 17,4 g) . CL / EM m/z 312 ((MH-TBDMS)H+).

RMN de ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 7,81 (s a, 1H); 7,27 (s a, 1H); 6,83 (s a, 1H); 4,17 (m, 1H); 3,59-3,70 (m, 2H); 3,53 (m, 1 H); 3,32 (m, 1 H); 3,04 (s a, 1 H); 1,85-2,05 (m, 2H); 1,64-1,85 (m, 5H); 1,35-1,64 (m, 5H); 1,22 (m, 1 H); 1,06 (m, 2H); 0,93 (s, 9H); 0,15 (s, 6H).



Se disolvió 1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi](formil)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida (4,25 g, 0,010 moles) en THF (40 ml) y se enfrió a -78°C con agitación. Se añadió cloroformiato de fenilo (1,38 ml, 0,011 mol), seguido de la adición gota a gota de LHMDS 1 M en THF (22 ml, 0,022 mol). Después de la adición, la reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, después se interrumpió con HCl 2 N (20 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió salmuera (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación proporcionaron un aceite bruto que se trató con éter (50 ml) y después hexanos (50 ml) para precipitar el producto en forma de una goma espesa. Después de agitar por medio de agitación de 2 a 3 horas, la goma se convirtió en un sólido suelto. El producto se filtró y se lavó con éter : hexanos 1:1, hexanos, después se secó proporcionando 1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-[(feniloxi)carbonil]-L-prolinamida en forma de un sólido blanco (3,93 g, rendimiento al 91%). LC / MS m/z 432 (MH+)

Procedimientos generales para preparar compuestos de la invención:

El siguiente procedimiento es general y se puede aplicar a amidas primarias para preparar imidas (4). La sustitución del cloruro ácido con un cloroformiato o 1H-imidazol-1-carboxilato de alquilo proporciona acilcarbamatos (6). La sustitución del cloruro de ácido con un cloruro de carbamoilo proporciona las ureas (8) cuando ambos R8 y R9 no son hidrógeno.

Se disolvió 1-[3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]metil}amino)propanoil]-L-prolinamida (0,5 mmol, 200 mg) en 2 ml de THF. La solución se enfrió a -78°C y se añadió cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,55 mmol, 65 ul). Se añadió LiHMDS gota a gota (1 M en THF, 1,1 mmol, 1 ml). La solución se agitó durante 30 minutos antes de ser interrumpida con solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se cromatografió en MeOH / CHCl₃ al 0,5% - 8%. El compuesto se obtuvo limpiamente con un rendimiento del 69% (180mg).

Se disolvió 1-[3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino]metil}propanoil)-N-[(4-fluorofenil)carbonil]-L-prolinamida (0,34 mmol, 180 mg) en MeOH (3 ml) y la solución se desgasificó. Se añadió Pd / C o Pd / BaSO₄ al 10% de (36 mg) y la suspensión se cargó con H₂ a través de globo. La reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 1 hora, después se filtró y se concentró proporcionando 1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-[(4-fluorofenil)carbonil]-L-prolinamida (Ejemplo 1) con un rendimiento cuantitativo.

Los dos procedimientos generales siguientes ilustran la preparación de ureas (8) cuando R8 o R9 es hidrógeno.

El uso de un isocianato:

Una solución agitada de 1-[(2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]metil}amino)propanoil]-L-prolinamida (401 mg, 1 mmol) e isocianato (1,5 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 110°C en un tubo sellado durante 12 horas,

o, alternativamente, se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 2 horas. Después de enfriar, el producto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa o cromatografía sobre gel de sílice.

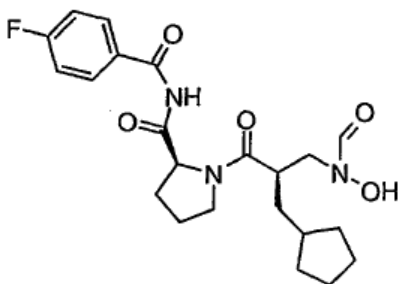
Uso de una amina:

5 A una solución agitada de 1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-[(fenilo)carbonil]-L-prolinamida (108 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo o alcohol (0,5 ml) se añadió la amina (0,25 mmol). Cuando la reacción se completó el producto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía sobre gel de sílice.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se prepararon en general utilizando los procedimientos anteriores:

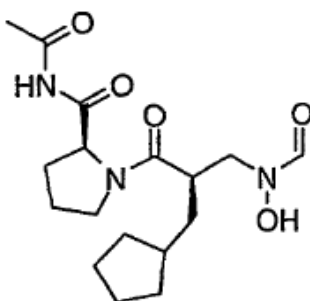
10 **Ejemplo 1:**



1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-[(4-fluorofenil)carbonil]-L-prolinamida

CL-EM m/z 434 (MH+)

Ejemplo 2:

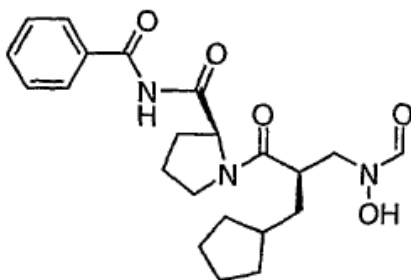


15

N-acetil-1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 354 (MH+)

Ejemplo 3:

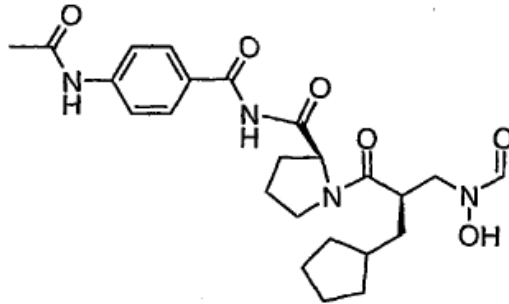


20

1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-(fenilcarbonil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 416 (MH+)

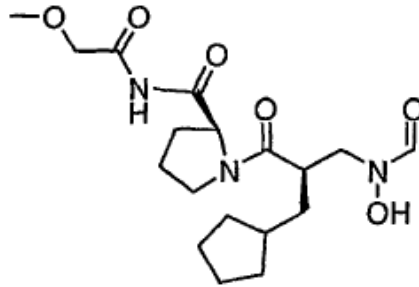
Ejemplo 4:



N-[[4-(acetilamino)fenil]carbonil]-1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

5 CL-EM m/z 473 (MH⁺)

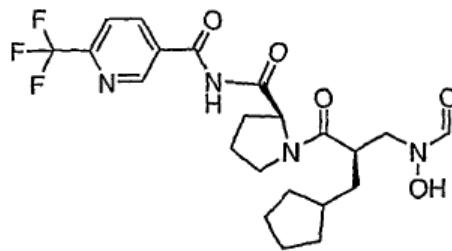
Ejemplo 5:



1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-(metiloxi)acetil-L-prolinamida

CL-EM m/z 384 (MH⁺)

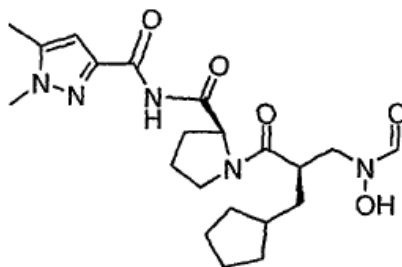
10 **Ejemplo 6:**



N-[1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolil]-6-(trifluorometil)-3-piridin-carboxamida

CL-EM m/z 485 (MH⁺)

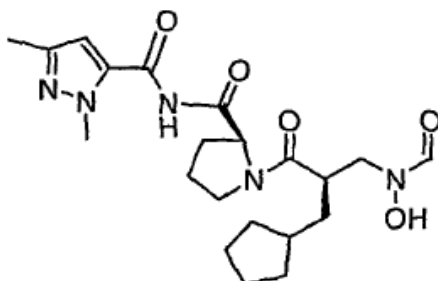
15 **Ejemplo 7:**



1-((2*H*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 434 (MH+)

Ejemplo 8:

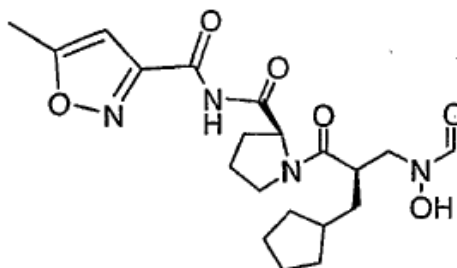


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 434 (MH+)

Ejemplo 9:

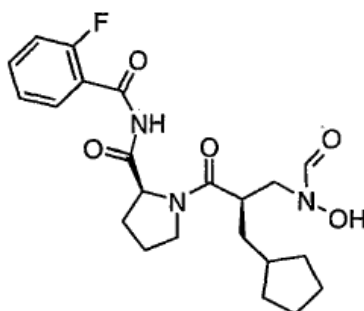


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 421 (MH+)

Ejemplo 10:

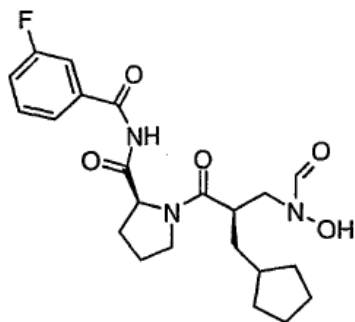


15

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-fluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 434 (MH+)

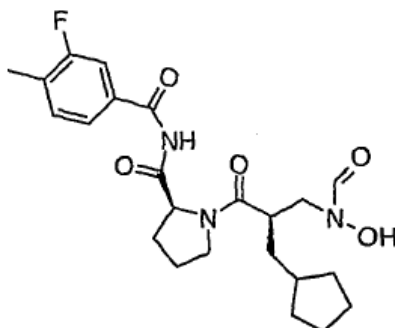
Ejemplo 11:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(3-fluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 434 (MH⁺)

Ejemplo 12:

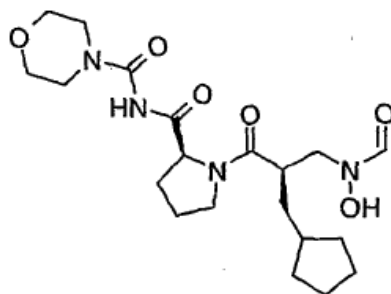


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(3-fluoro-4-metilfenil)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 448 (MH⁺)

Ejemplo 13:

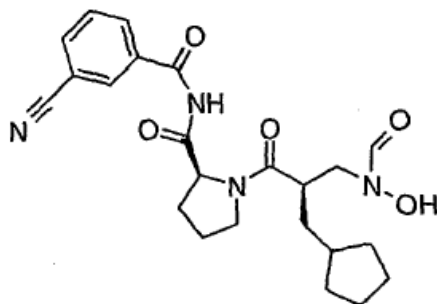


10

***N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-4-morfolincarboxamida**

CL-EM m/z 425 (MH⁺)

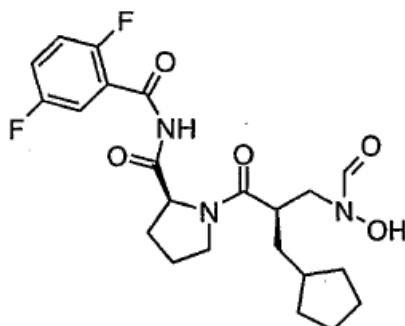
Ejemplo 14:



N-[(3-cianofenil)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 441 (MH⁺)

Ejemplo 15:

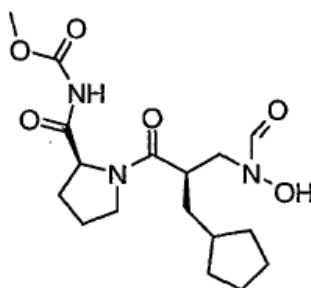


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-(2,5-difluorofenil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 452 (MH⁺)

Ejemplo 16:

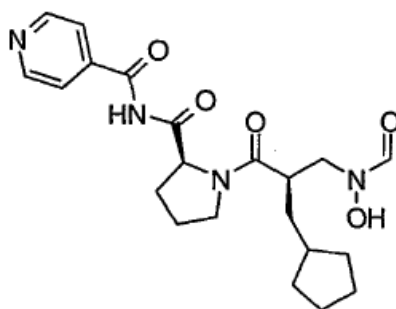


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-(metiloxi)carbonil]-L-prolinamida

CL-EM m/z 370 (MH⁺)

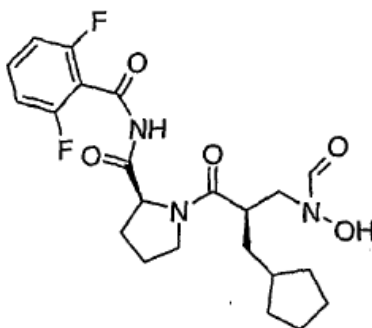
Ejemplo 17:



N-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-4-piridincarboxamida

CL-EM m/z 417 (MH⁺)

Ejemplo 18:

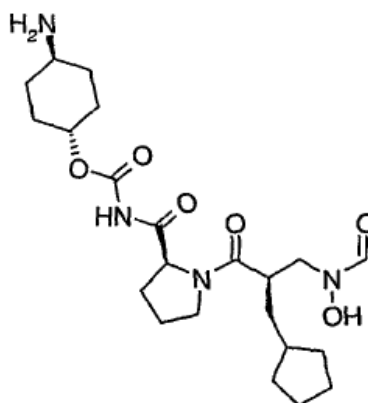


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 452 (MH⁺)

Ejemplo 19:

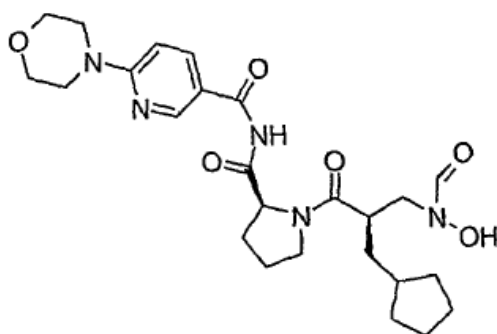


10

N-[[trans-4-aminociclohexil]oxi]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 453 (MH⁺)

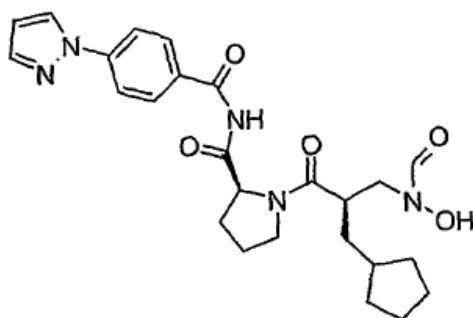
Ejemplo 20:



N-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolil]-6-(4-morfolinil)-3-piridincarboxamida

CL-EM m/z 502 (MH⁺)

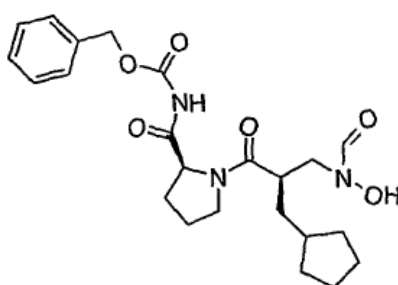
5 **Ejemplo 21:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]carbonil]-L-prolinamida

CL-EM m/z 482 (MH⁺)

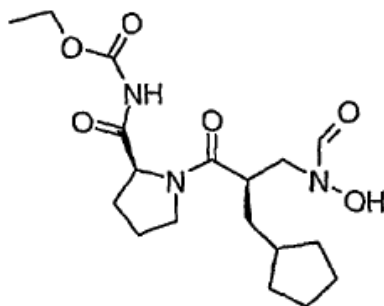
10 **Ejemplo 22:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[fenilmetil]oxi]carbonil]-L-prolinamida

CL-EM m/z 446 (MH⁺)

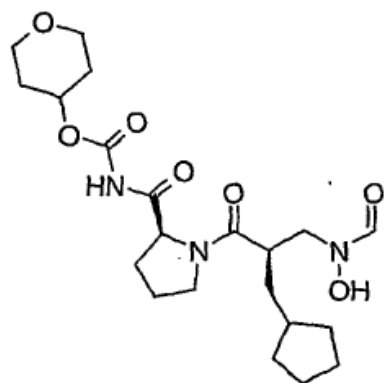
Ejemplo 23:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(etiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 384 (MH⁺)

Ejemplo 24:

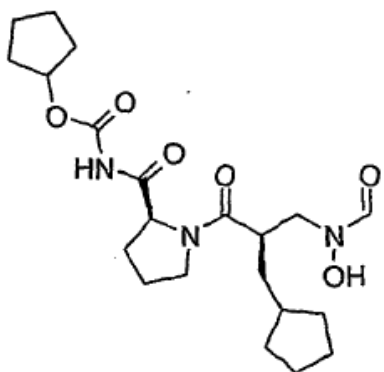


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 440 (MH⁺)

Ejemplo 25:

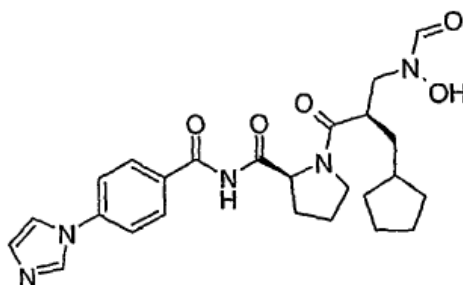


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(ciclopentiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 424 (MH⁺)

Ejemplo 26:

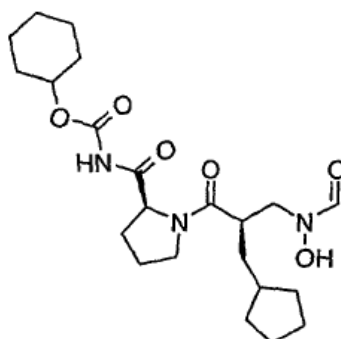


1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 482 (MH⁺)

5

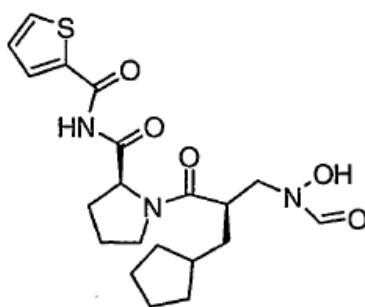
Ejemplo 27:



***N*-[(ciclohexiloxi)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida**

CL-EM m/z 438 (MH⁺)

Ejemplo 28:

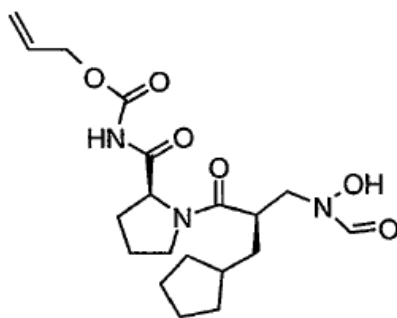


1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(2-tienilcarbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 422 (MH⁺)

Ejemplo 29:

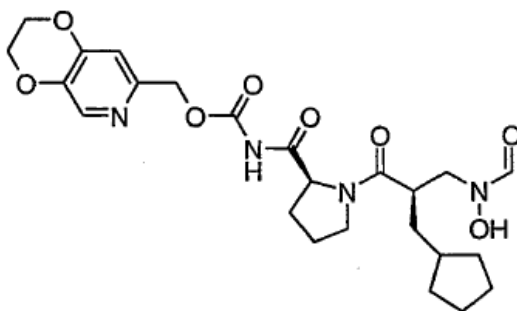
10



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-propen-1-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 396 (MH⁺)

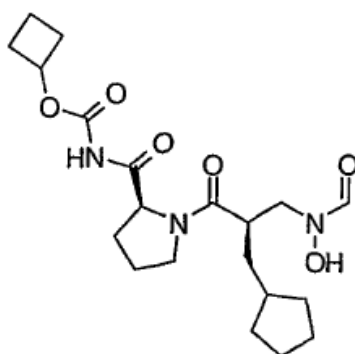
5 **Ejemplo 30:**



[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]carbamato de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil

CL-EM m/z 505 (MH⁺)

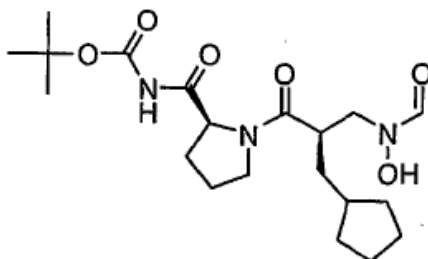
10 **Ejemplo 31:**



N-[(ciclobutiloxi)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 410 (MH⁺)

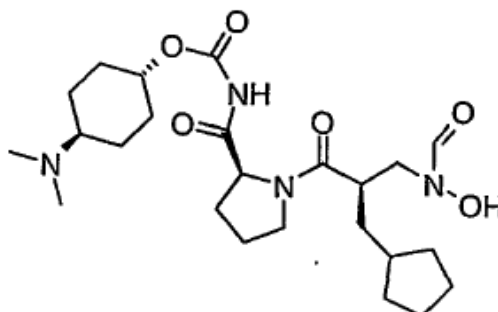
Ejemplo 32:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 412 (MH⁺)

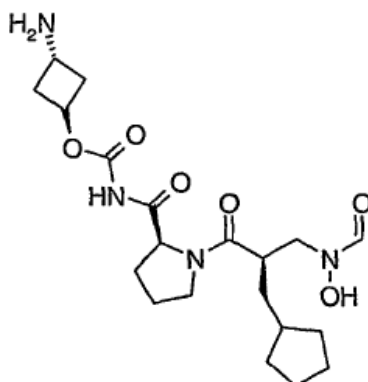
5 **Ejemplo 33:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]oxi)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 481 (MH⁺)

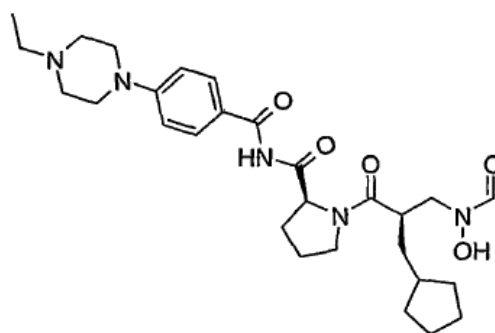
10 **Ejemplo 34:**



N-([*trans*-3-aminociclobutil]oxi)carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 425 (MH⁺)

15 **Ejemplo 35:**

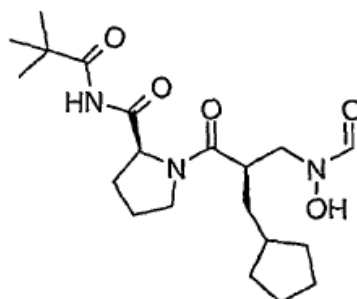


1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(4-etil-1-piperazinil)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 528 (MH⁺)

5

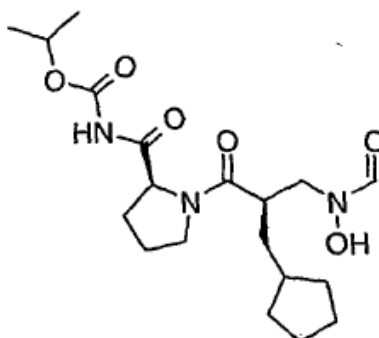
Ejemplo 36:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(2,2-dimetilpropanoil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 396 (MH⁺)

Ejemplo 37:

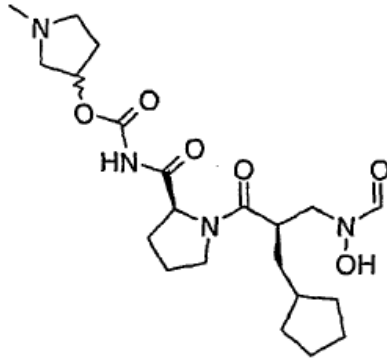


1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(1-metiletil)oxi]carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 398 (MH⁺)

Ejemplo 38:

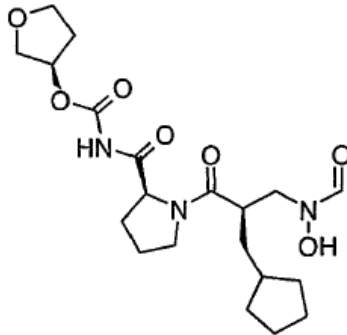
10



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-(1-metil-3-pirrolidinil)oxi]carbonil]-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros)

CL-EM m/z 439 (MH⁺)

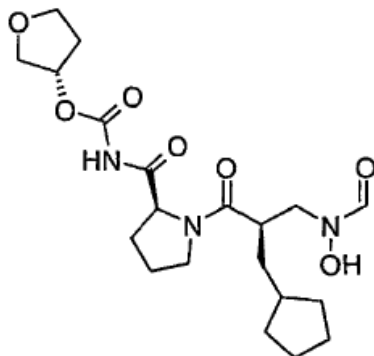
5 **Ejemplo 39:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3*R*]-tetrahydro-3-furaniloxi]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 426 (MH⁺)

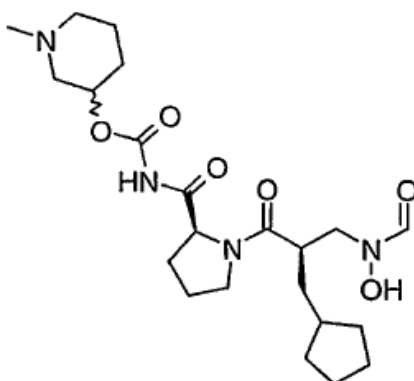
10 **Ejemplo 40:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3*S*]-tetrahydro-3-furaniloxi]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 426 (MH⁺)

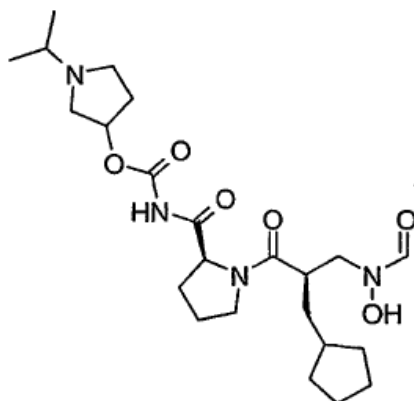
15 **Ejemplo 41:**



[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolil]carbamato de 1-metil-3-piperidinilo (mezcla de diastereómeros)

CL-EM m/z 453 (MH⁺)

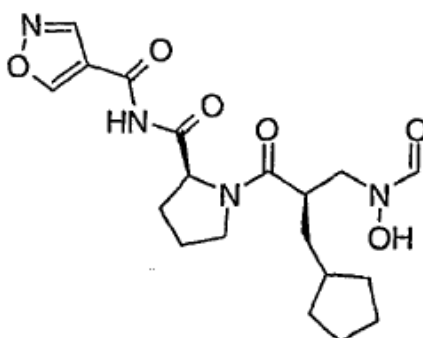
5 **Ejemplo 42:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([1-(1-metiletil)-3-pirrolidinil]oxi) carbonil)-L-prolinamida (mezcla de diastereómeros)

CL-EM m/z 467 (MH⁺)

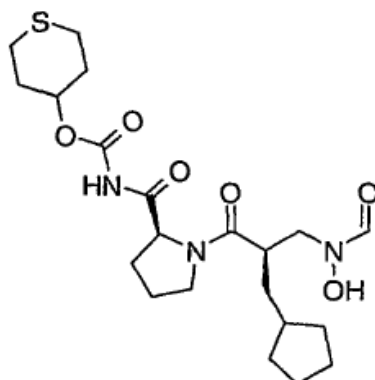
10 **Ejemplo 43:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(4-isoxazolilcarbonil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 407 (MH⁺)

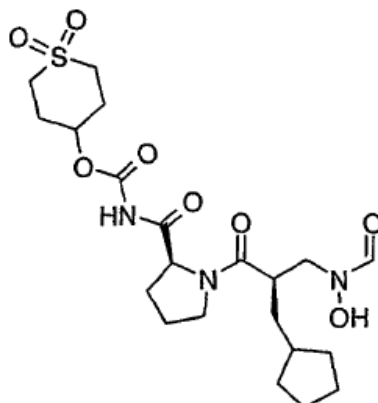
Ejemplo 44:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 456 (MH⁺)

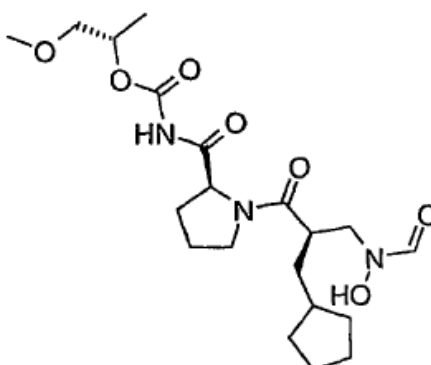
5 **Ejemplo 45:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 488 (MH⁺)

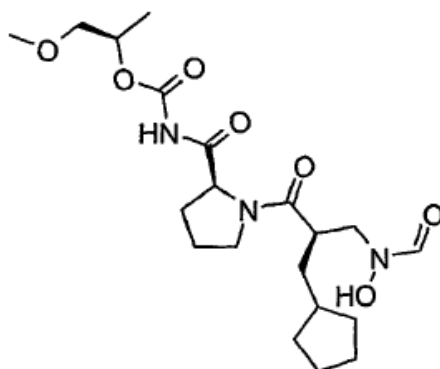
10 **Ejemplo 46:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-(1*S*)-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 428 (MH⁺)

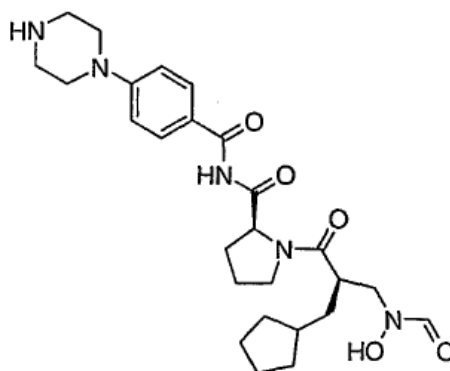
15 **Ejemplo 47:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(((1*R*)-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi) carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 428 (MH⁺)

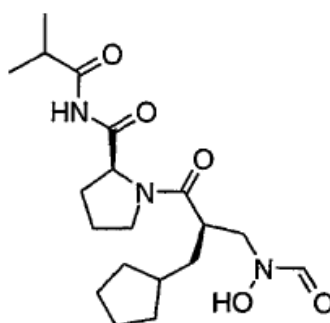
5 **Ejemplo 48:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1-piperazinil)fenil]carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 500 (MH⁺)

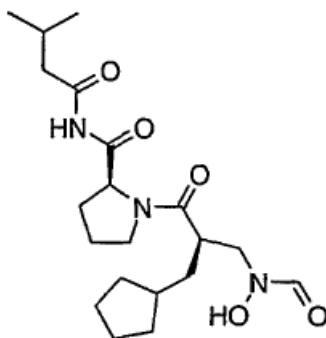
10 **Ejemplo 49:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(2-metilpropanoil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 382 (MH⁺)

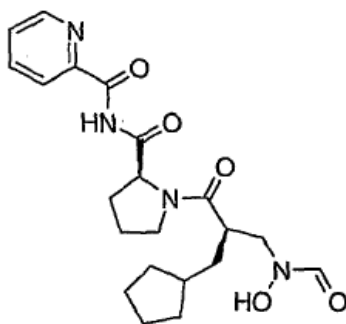
Ejemplo 50:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(3-metilbutanoil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 396 (MH⁺)

Ejemplo 51:

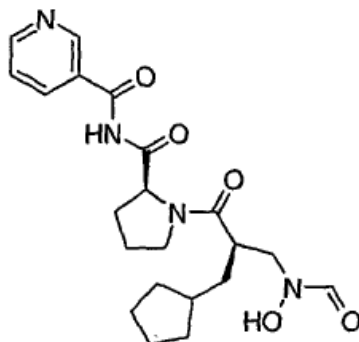


5

***N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-2-piridincarboxamida**

CL-EM m/z 417 (MH⁺)

Ejemplo 52:

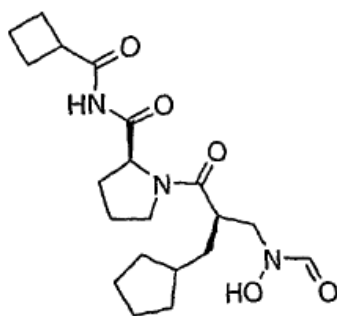


10

***N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]-3-piridincarboxamida**

CL-EM m/z 417 (MH⁺)

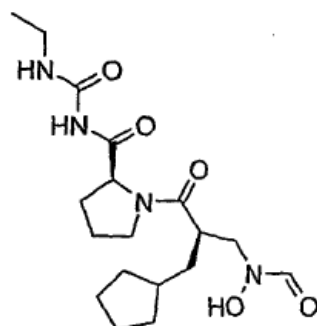
Ejemplo 53:



N-(ciclobutilcarbonyl)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 394 (MH⁺)

Ejemplo 54:

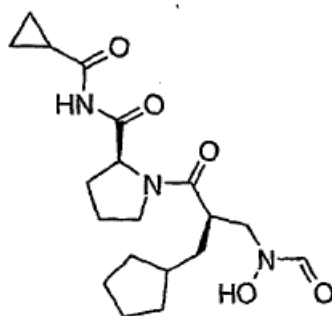


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-(etilamino)carbonyl-L-prolinamida

CL-EM m/z 383 (MH⁺)

Ejemplo 55:

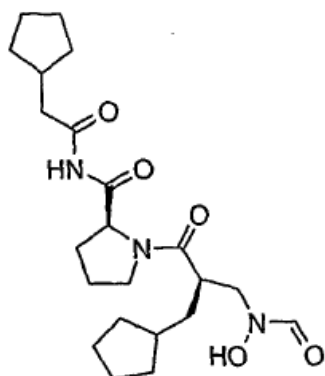


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-(ciclopropilcarbonyl)-L-prolinamida

CL-EM m/z 380 (MH⁺)

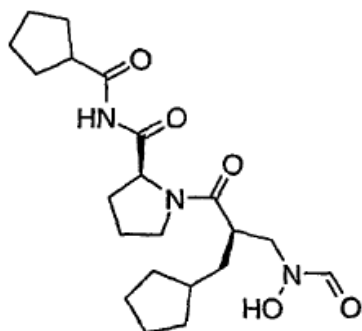
Ejemplo 56:



N-(ciclopentilacetil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 422 (MH⁺)

Ejemplo 57:

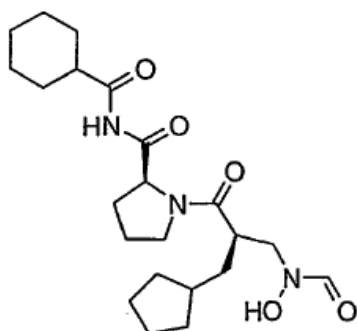


5

N-(ciclopentilcarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 408 (MH⁺)

Ejemplo 58:

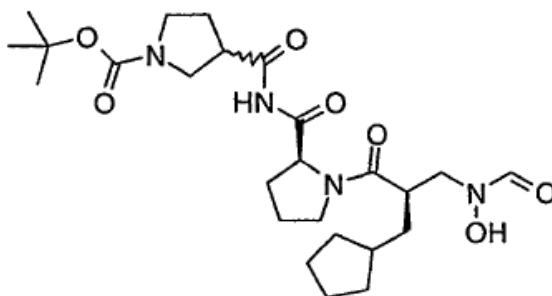


10

N-(ciclohexilcarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 422 (MH⁺)

Ejemplo 59:

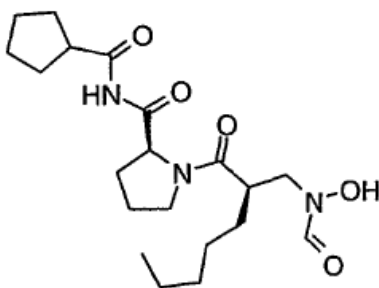


3-([1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolil]amino)carbonil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (mezcla de diastereómeros)

CL-EM m/z 409 (MH-C₄H₉OC(O)+)

5

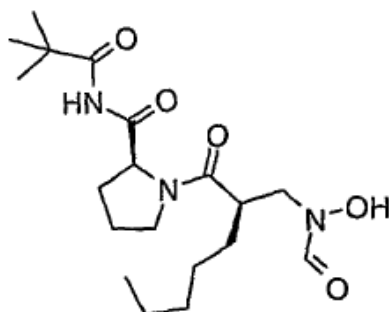
Ejemplo 60:



N-(ciclopentilcarbonyl)-1-((2R)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 396 (MH+)

Ejemplo 61:

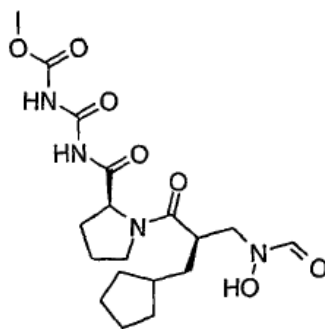


N-(2,2-dimetilpropanoil)-1-((2R)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 384 (MH+)

Ejemplo 62:

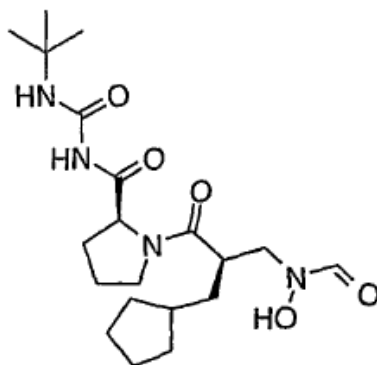
10



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(((metiloxi)carbonil)amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 413 (MH⁺)

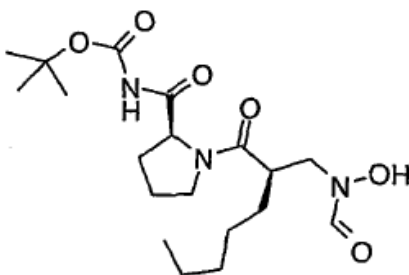
5 **Ejemplo 63:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-((1,1-dimetiletil)amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 411 (MH⁺)

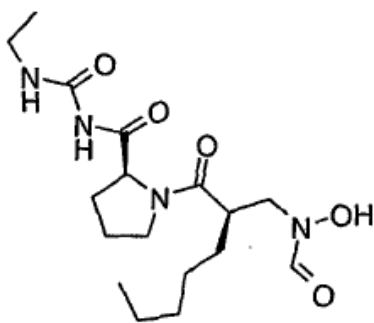
10 **Ejemplo 64:**



***N*-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-*L*-prolinamida**

CL-EM m/z 400 (MH⁺)

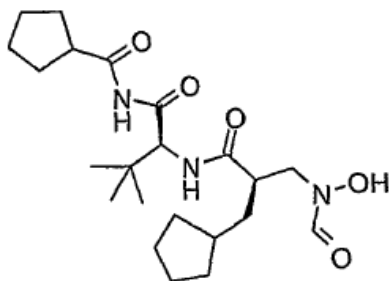
Ejemplo 65:



N-[(etilamino)carbonil]-1-((2R)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 371 (MH+)

Ejemplo 66:

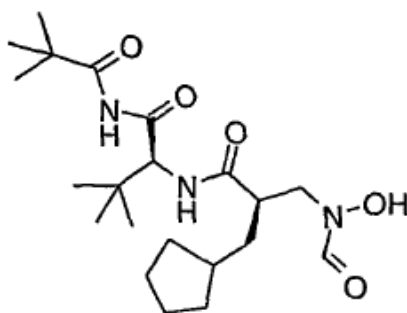


5

N'-(ciclopentilcarbonil)-N'-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3-metil-L-valinamida

CL-EM m/z 424 (MH+)

Ejemplo 67:

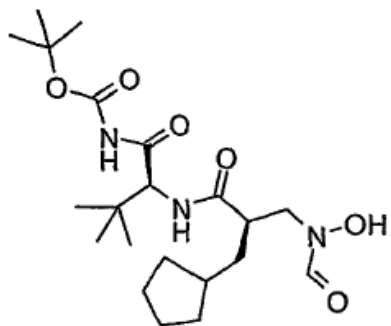


10

N'-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N'-((2,2-dimetilpropanoil)-3-metil-L-valinamida

CL-EM m/z 412 (MH+)

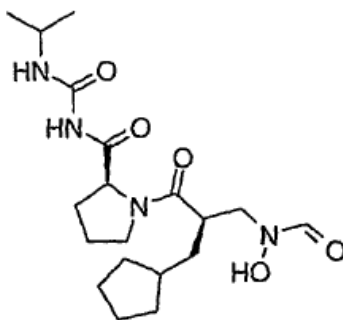
Ejemplo 68:



***N*'-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*'-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-metil-L-valinamida**

CL-EM m/z 428 (MH⁺)

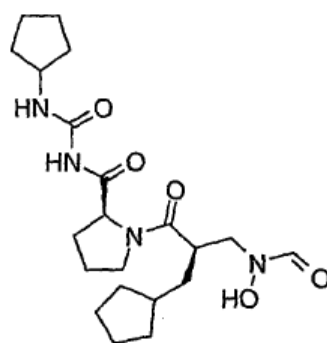
5 **Ejemplo 69:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-metiletil]amino]carbonil]-L-prolinamida

CL-EM m/z 397 (MH⁺)

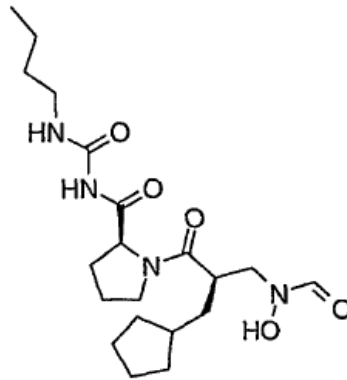
10 **Ejemplo 70:**



***N*-[[ciclopentilamino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida**

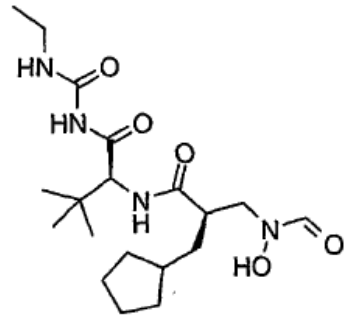
CL-EM m/z 423 (MH⁺)

15 **Ejemplo 71:**



***N*-[(butilamino)carbonyl]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida**
 CL-EM m/z 411 (MH+)

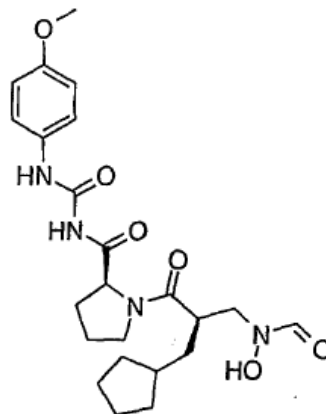
Ejemplo 72:



5

***N'*-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N'*-[(etilamino)carbonyl]-3-metil-L-valinamida**
 CL-EM m/z 399 (MH+)

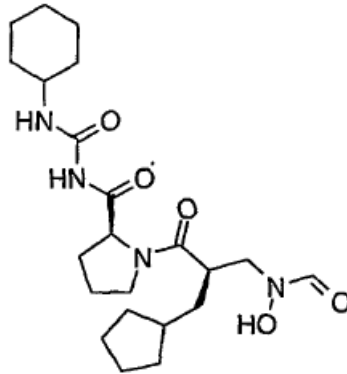
Ejemplo 73:



10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([4-(metiloxi)fenil]amino)carbonyl)-L-prolinamida
 CL-EM m/z 461 (MH+)

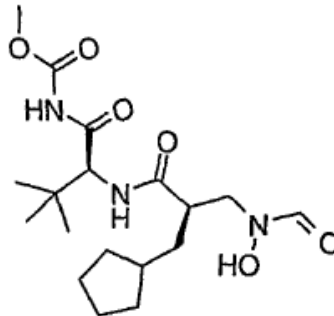
Ejemplo 74:



N-[(ciclohexilamino)carbonyl]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 437 (MH⁺)

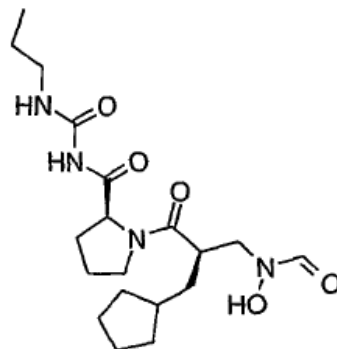
5 **Ejemplo 75:**



N-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3-metil-N'-(metiloxi)carbonil]-L-valinamida

CL-EM m/z 386 (MH⁺)

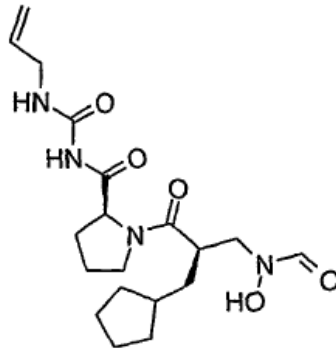
10 **Ejemplo 76:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-(propilamino)carbonil]-L-prolinamida

CL-EM m/z 397 (MH⁺)

Ejemplo 77:

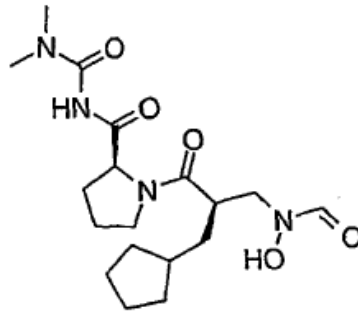


1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-propen-1-ilamino)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 395 (MH⁺)

5

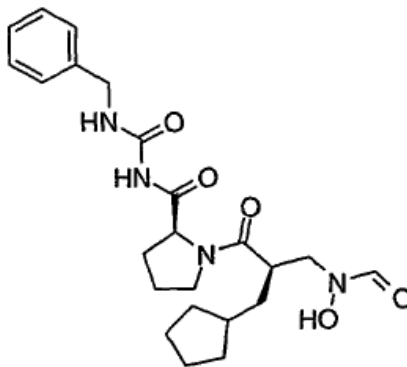
Ejemplo 78:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(dimetilamino)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 383 (MH⁺)

Ejemplo 79:

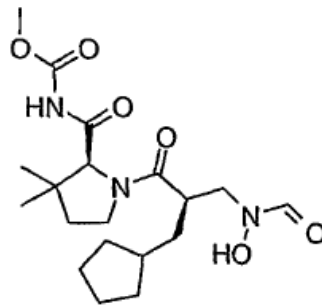


1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[fenilmetil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 445 (MH⁺)

Ejemplo 80:

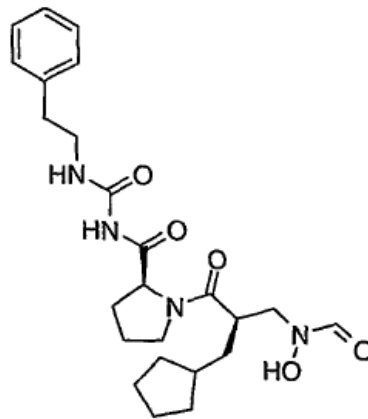
10



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(metiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 398 (MH⁺)

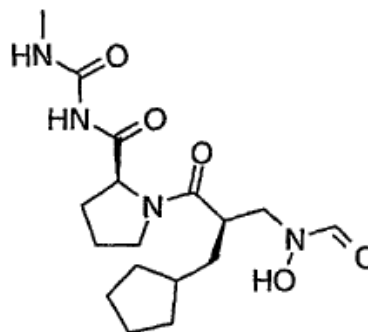
5 **Ejemplo 81:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-feniletil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 459 (MH⁺)

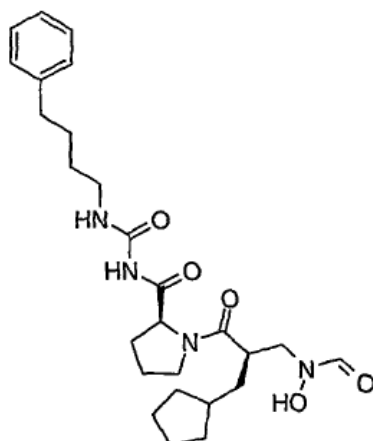
10 **Ejemplo 82:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(metilamino)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 369 (MH⁺)

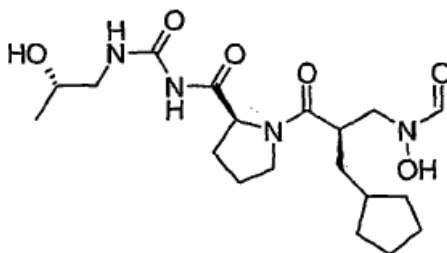
Ejemplo 83:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-fenilbutil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 488 (MH⁺)

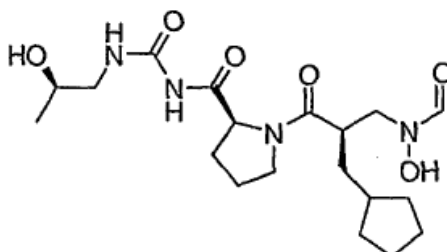
5 **Ejemplo 84:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(((2*S*)-2-hidroxiopropil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 413 (MH⁺)

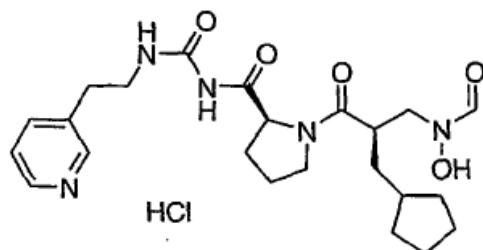
10 **Ejemplo 85:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(((2*R*)-2-hidroxiopropil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 413 (MH⁺)

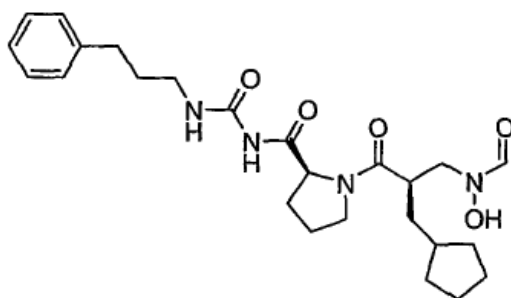
15 **Ejemplo 86:**



Clorhidrato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-(3-piridinil)etil]amino) carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 460 (MH⁺)

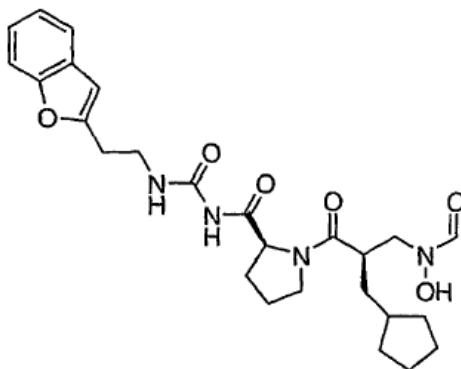
5 **Ejemplo 87:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-fenilpropil]amino) carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 474 (MH⁺)

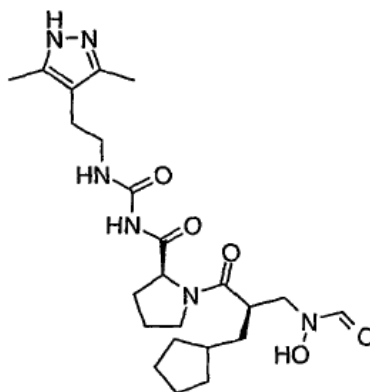
10 **Ejemplo 88:**



***N*-([2-(1-benzofuran-2-il)etil]amino) carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida**

CL-EM m/z 499 (MH⁺)

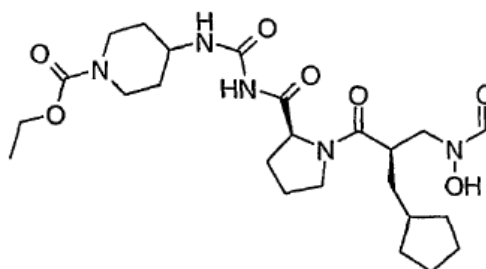
15 **Ejemplo 89:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 477(MH⁺)

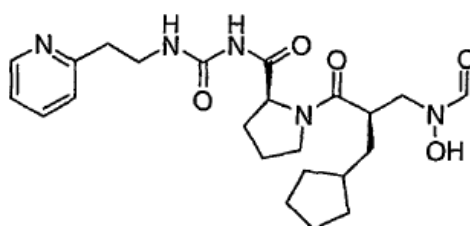
5 **Ejemplo 90:**



4-([1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolil]amino)carbonil)amino]-1-piperidincarboxilato de etilo

CL-EM m/z 510 (MH⁺)

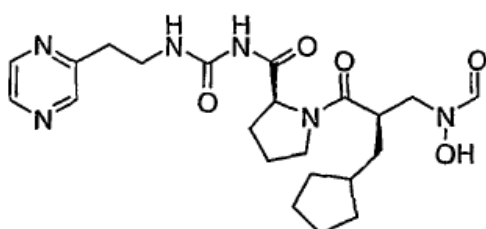
10 **Ejemplo 91:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-(2-piridinil)etil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 460 (MH⁺)

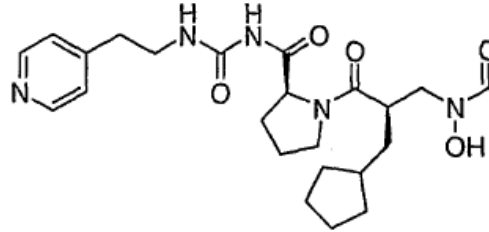
15 **Ejemplo 92:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-(2-pirazinil)etil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 461 (MH+)

Ejemplo 93:

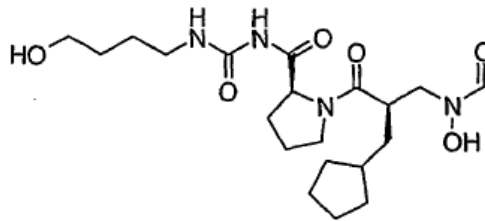


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-(4-piridinil)etil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 460 (MH+)

Ejemplo 94:

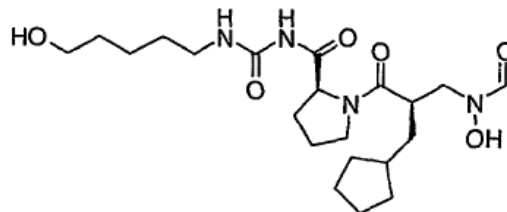


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([4-hidroxibutil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 427 (MH+)

Ejemplo 95:

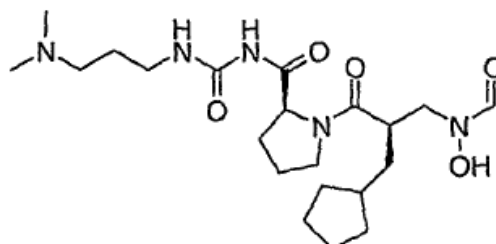


15

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([5-hidroxipentil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 441 (MH+)

Ejemplo 96:

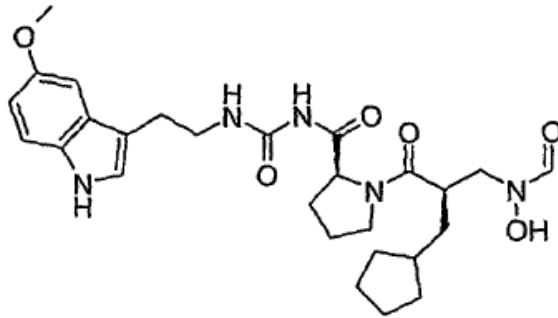


20

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-(dimetilamino)propil]amino) carbonil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 440 (MH+)

Ejemplo 97:

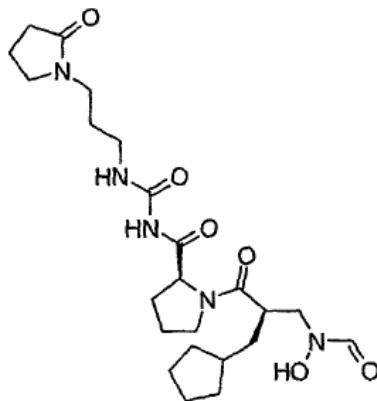


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-[5-(metiloxi)-1*H*-indol-3-il]etil]amino)carbonil]-L-prolinamida

CL-EM m/z 528 (MH+)

Ejemplo 98:

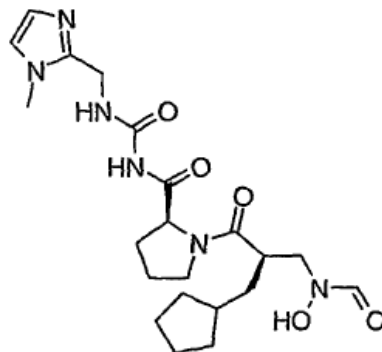


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino)carbonil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 480 (MH+)

Ejemplo 99:

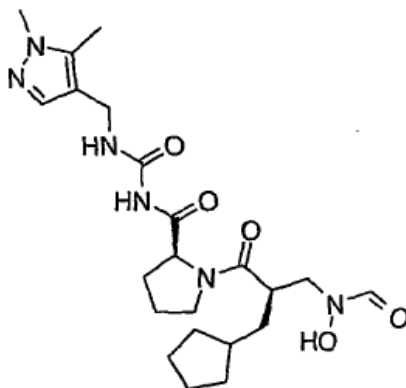


15

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]amino)carbonil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 449 (MH+)

Ejemplo 100:

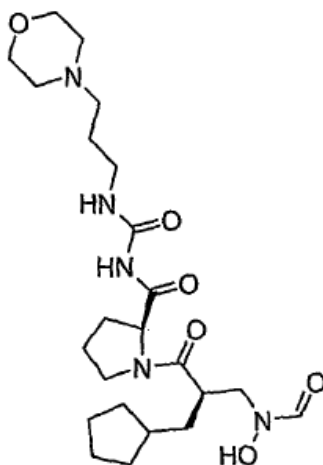


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 463 (MH+)

Ejemplo 101:

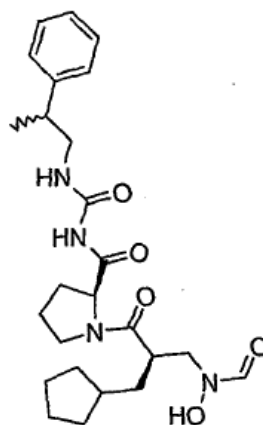


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-(4-morfolinil)propil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 482 (MH+)

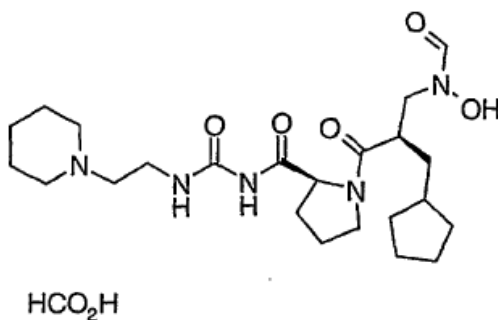
Ejemplo 102:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(2-fenilpropil)amino]carbonil]-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros)

CL-EM m/z 473 (MH⁺)

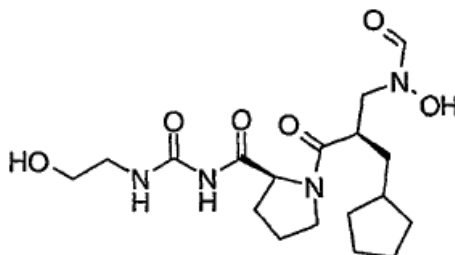
5 **Ejemplo 103:**



Formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(1-piperidinil)etil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 466 (MH⁺)

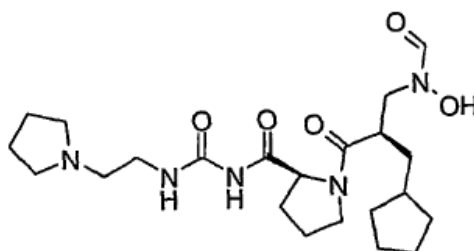
10 **Ejemplo 104:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(2-hidroxietil)amino]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 399 (MH⁺)

15 **Ejemplo 105:**

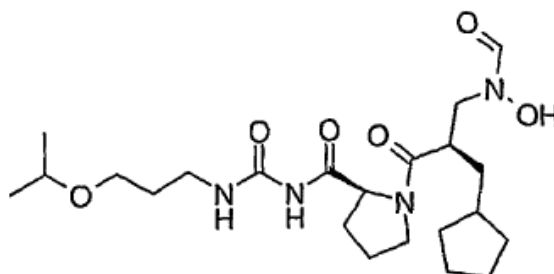


HCO₂H

Formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[2-(1-pirrolidinil)etil]amino}carbonil}-L-prolinamida

CL-EM m/z 452 (MH⁺)

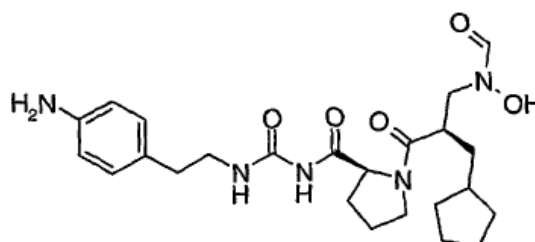
5 **Ejemplo 106:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[3-[(1-metiletil)oxi]propil]amino}carbonil}-L-prolinamida

CL-EM m/z 455 (MH⁺)

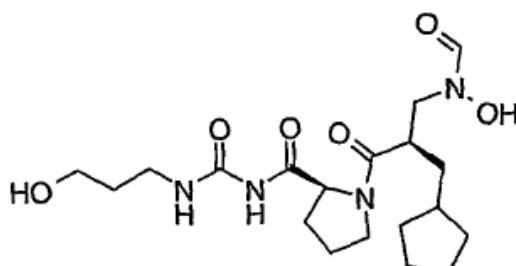
10 **Ejemplo 107:**



***N*-{[2-(4-aminofenil)etil]amino}carbonil}-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida**

CL-EM m/z 474 (MH⁺)

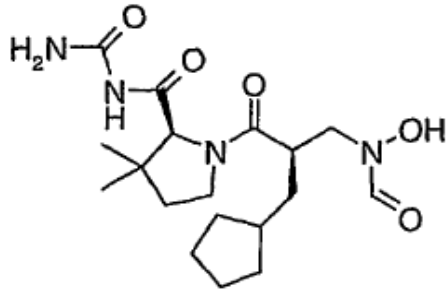
15 **Ejemplo 108;**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-hidroxi]propil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 413 (MH⁺)

Ejemplo 109:

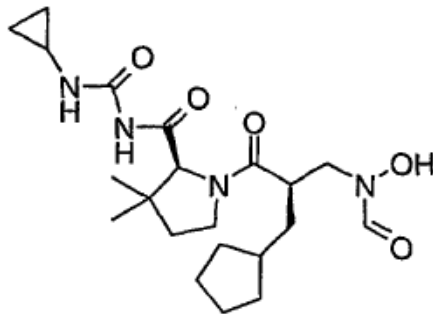


5

***N*-(aminocarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*L*-prolinamida**

CL-EM m/z 383 (MH⁺)

Ejemplo 110:

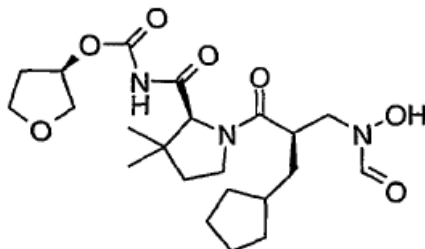


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(ciclopropil)amino]carbonil]-3,3-dimetil-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 423 (MH⁺)

Ejemplo 111:

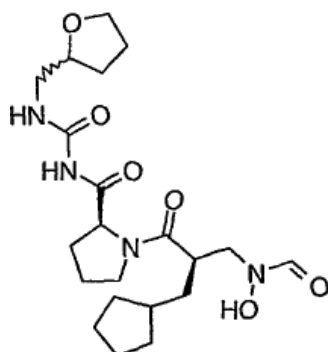


15

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[3*R*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 454 (MH⁺)

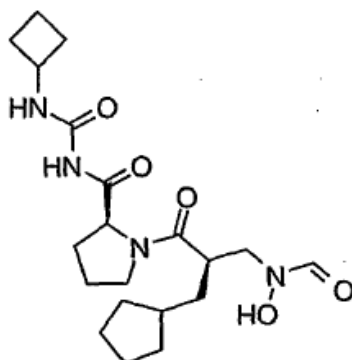
Ejemplo 112:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[tetrahidro-2-furanilmetil]amino]carbonil]-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros)

CL-EM m/z 439 (MH⁺)

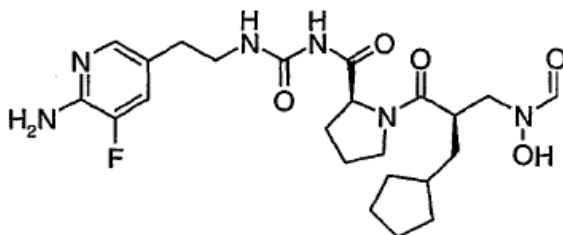
5 **Ejemplo 113:**



N-[[ciclobutilamino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 409 (MH⁺)

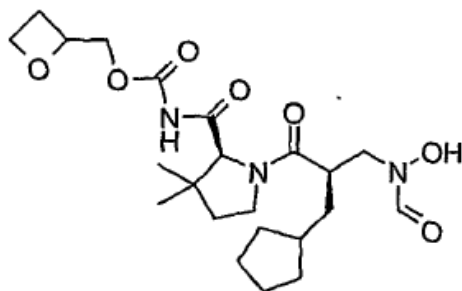
10 **Ejemplo 114:**



N-[[2-(6-amino-5-fluoro-3-piridinil)etil]amino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 493 (MH⁺)

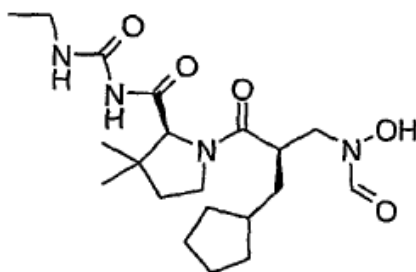
15 **Ejemplo 115:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[2-oxetanilmetil]oxi]carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 454 (MH⁺)

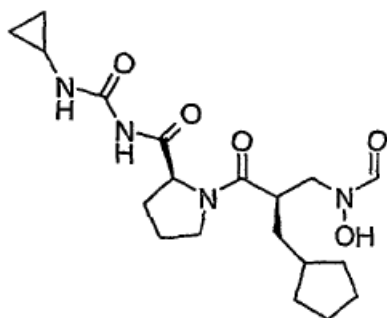
5 **Ejemplo 116:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(etilamino)carbonil]-3,3-dimetil-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 411 (MH⁺)

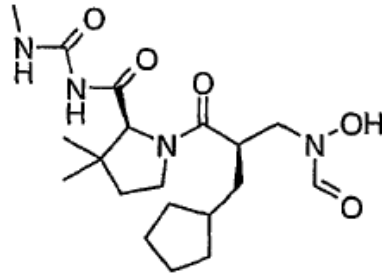
10 **Ejemplo 117:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(ciclopropilamino)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 395 (MH⁺)

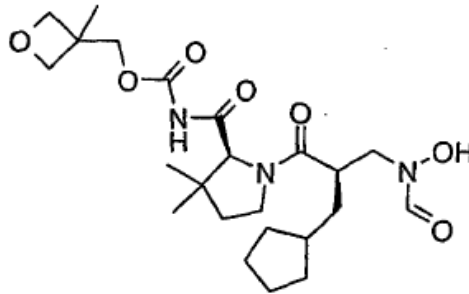
15 **Ejemplo 118:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(metilamino)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 397 (MH⁺)

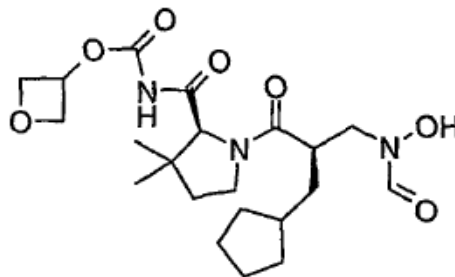
5 **Ejemplo 119:**



1-((2*R*)-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-(((3-metil-3-oxetani)metil]oxi)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 468 (MH⁺)

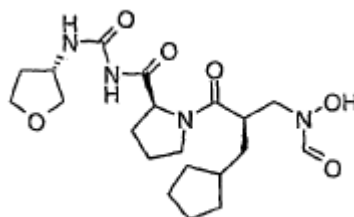
10 **Ejemplo 120:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(3-oxetaniloxi)carbonil]-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 440 (MH⁺)

15 **Ejemplo 121:**

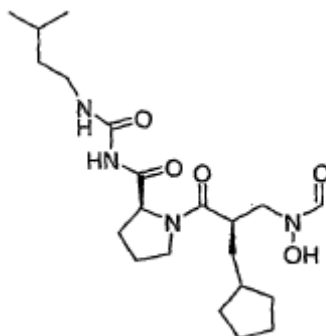


1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(((3*S*)-tetrahidro-3-oxetani)metil]oxi)carbonil)-*L*-prolinamida

furanilamino]carbonil}-L-prolinamida

CL-EM m/z 425 (MH+)

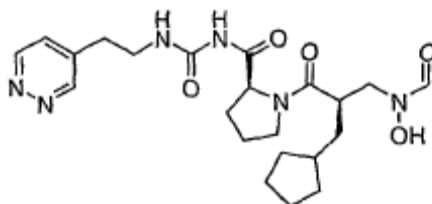
Ejemplo 122:



- 5 **1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-[[3-metilbutil]amino]carbonil}-L-prolinamida**

CL-EM m/z 425 (MH+)

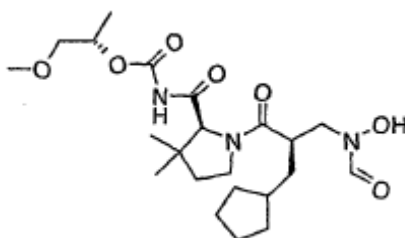
Ejemplo 123:



- 10 **1-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-[[2-(4-piridazinil)etil]amino]carbonil}-L-prolinamida**

CL-EM m/z 461 (MH+)

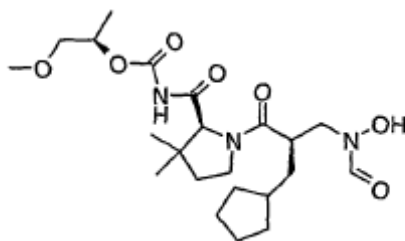
Ejemplo 124:



- 15 **1-((2R)-3-ciclopentil-2-((formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-N-(((1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi]carbonil)-L-prolinamida**

CL-EM m/z 456 (MH+)

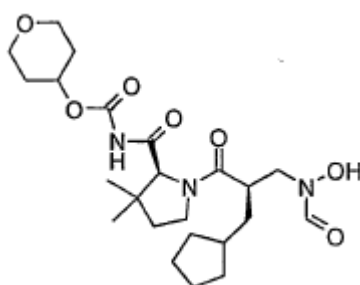
Ejemplo 125:



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-(((1*R*)-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 456 (MH⁺)

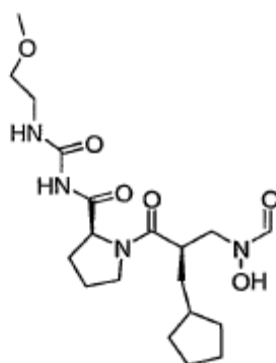
5 **Ejemplo 126:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo]xi)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 468 (MH⁺)

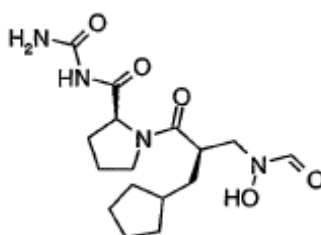
10 **Ejemplo 127:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-(metiloxi)etil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 413 (MH⁺)

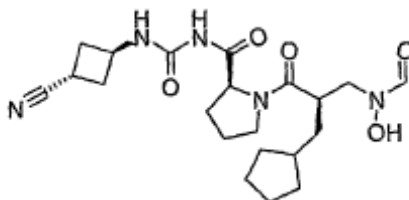
15 **Ejemplo 128:**



***N*-(aminocarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida**

CL-EM m/z 355 (MH⁺)

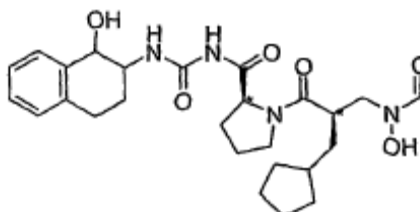
Ejemplo 129:



5 ***N*-[[*trans*-3-cianociclobutil]amino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida**

CL-EM m/z 434 (MH⁺)

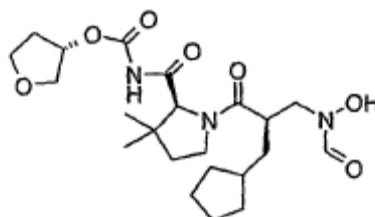
Ejemplo 130:



10 **1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil]amino]carbonil]-L-prolinamida (mezcla de *trans*-diastereómeros)**

CL-EM m/z 501 (MH⁺)

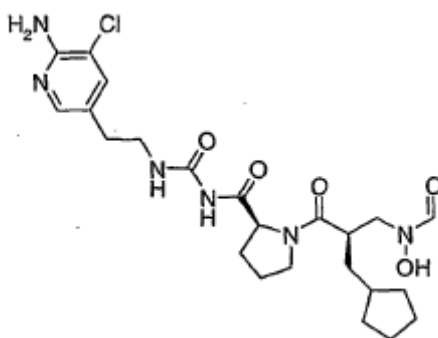
Ejemplo 131:



15 **1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[3*S*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-L-prolinamida**

CL-EM m/z 454 (MH⁺)

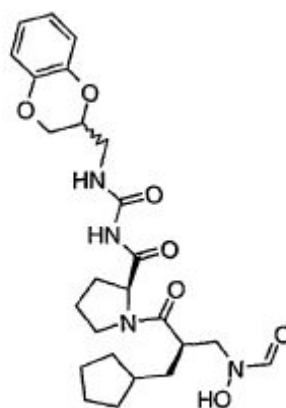
Ejemplo 132:



N-([2-(6-amino-5-chloro-3-piridinil)etil]amino)carbonyl-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi) amino]metil]propanoil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 509 (MH⁺)

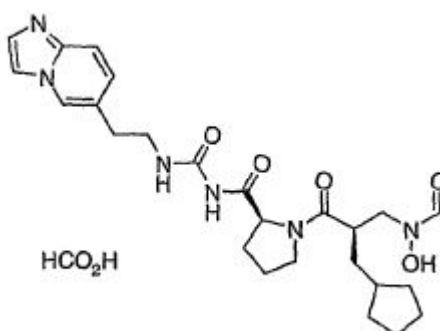
5 **Ejemplo 133:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-[[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)amino]carbonyl]-L-prolinamida (mezcla de diastereómeros)

CL-EM m/z 503 (MH⁺)

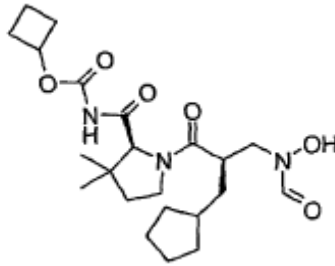
10 **Ejemplo 134:**



Formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-N-[[[(2-imidazo[1,2,a]piridin-6-iletil)amino]carbonyl]-L-prolinamida

CL-EM m/z 499 (MH⁺)

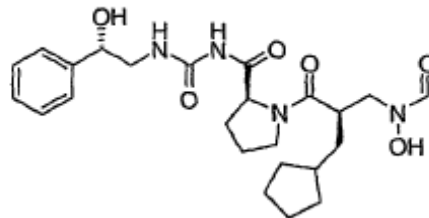
15 **Ejemplo 135:**



N-[(ciclobutiloxi)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida

CL-EM m/z 438 (MH⁺)

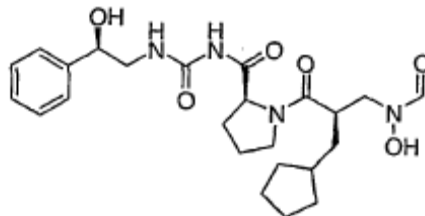
5 **Ejemplo 136:**



1-((2*H*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(((2*S*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 475 (MH⁺)

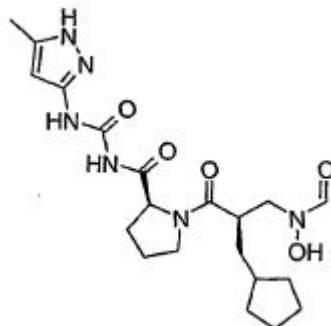
10 **Ejemplo 137:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(((2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 475 (MH⁺)

15 **Ejemplo 138:**

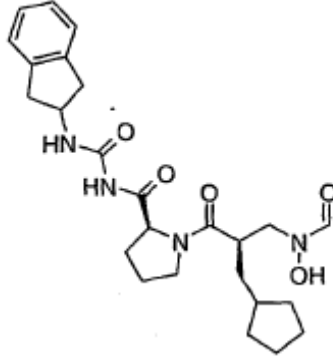


1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)carbonil)-*L*-prolinamida

L-prolinamida

CL-EM m/z 435 (MH+)

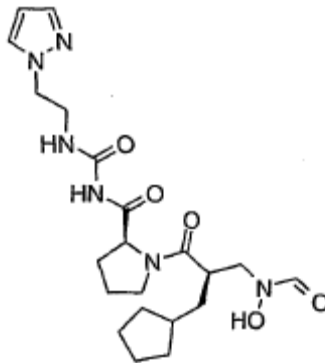
Ejemplo 139:



5 **1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamino)carbonil]-L-prolinamida**

CL-EM m/z 471 (MH+)

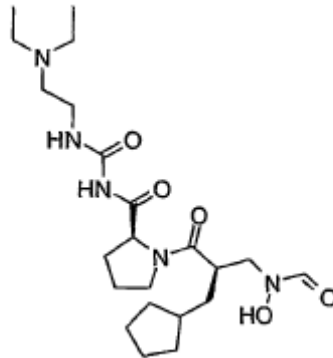
Ejemplo 140:



10 **1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-(1*H*-pirazol-1-il)etil]amino)carbonil)-L-prolinamida**

CL-EM m/z 449 (MH+)

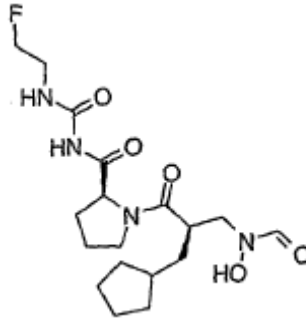
Ejemplo 141:



15 **1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([2-(dietilamino)etil]amino)carbonil)-L-prolinamida**

CL-EM m/z 454 (MH+)

Ejemplo 142:

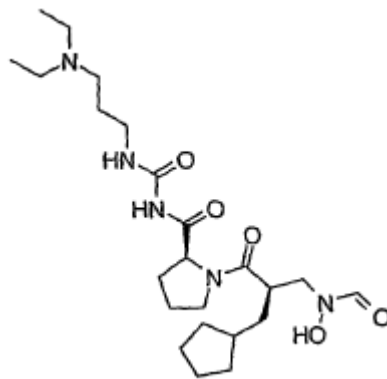


5

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-((2-fluoroetil)amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 401 (MH+)

Ejemplo 143:

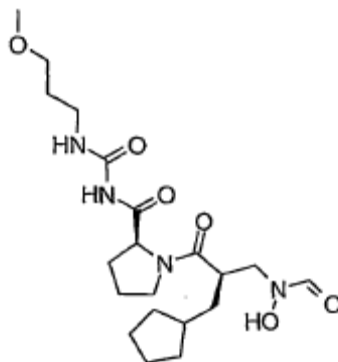


10

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-(diethylamino)propil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 468 (MH+)

Ejemplo 144:

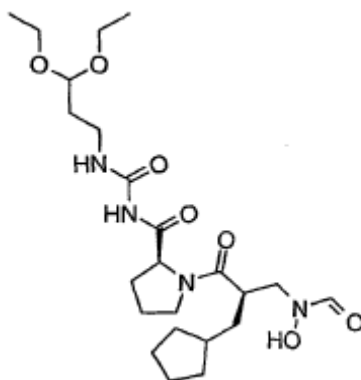


15

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-(metiloxi)propil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida

CL-EM m/z 427 (MH+)

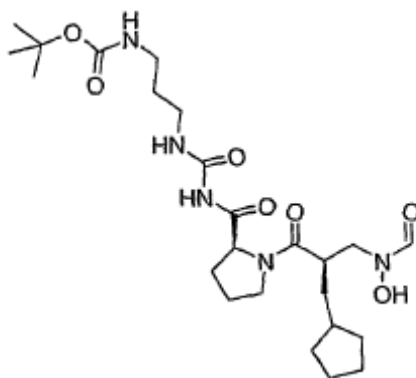
Ejemplo 145:



***N*-([3,3-bis(etiloxi)propil]amino)carbonil-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida**

CL-EM m/z 439 (M-C₂H₅O⁺)

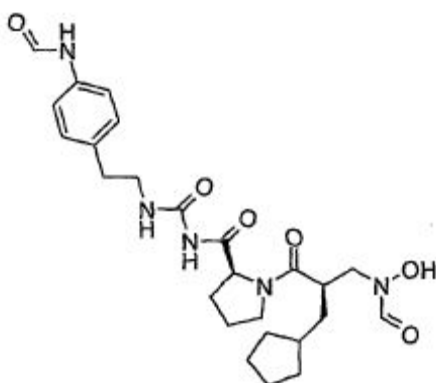
5 **Ejemplo 146:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]amino)propil]amino)carbonil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 412 (MH-C₄H₉OC(O)⁺)

10 **Ejemplo 147:**



1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-((2-[4-(formilamino)fenil]etil]amino)carbonil)-L-prolinamida

CL-EM m/z 502 (MH⁺)

15 **COMPOSICIONES, ADMINISTRACIÓN Y ENSAYOS BIOLÓGICOS**

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de una manera convencional para los antibióticos, por ejemplo, mediante administración por vía oral, parenteral, sublingual, dérmica, transdérmica, rectal, inhalatoria o bucal.

5 Las composiciones de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activas cuando se administran por vía oral se pueden formular en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas, cremas y pastillas para chupar. Una formulación de jarabe estará constituida generalmente por una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido como por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agentes colorantes o aromatizantes. Cuando la composición es en forma de comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para la preparación de formulaciones sólidas.
10 Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición es en forma de cápsula, cualquier encapsulación ordinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición es en forma de cápsula cubierta de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma ordinaria para preparar
15 dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, e incorporarse en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas están constituidas por una solución o suspensión de un compuesto o una sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que contiene opcionalmente un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

20 Las composiciones típicas para inhalación son en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es activo cuando se administra por medio de esta vía, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de
25 bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo convencional acuoso o no acuoso, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta, o están en forma de un emplasto, parche o membrana con medicación.

30 Preferentemente la composición es en forma de monodosis, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente se pueda administrar una sola dosis.

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene de forma adecuada de 0,1 mg a 500 mg/kg, y preferentemente de 1 mg a 100 mg/kg, y cada unidad de dosificación para administración parenteral contiene de forma adecuada de 0,1 mg a 100 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
35 aceptable del mismo calculada como un ácido libre. Cada unidad de dosificación para administración intranasal contiene de forma adecuada 1 mg - 400 mg y preferentemente de 10 mg a 200 mg. Una formulación tópica contiene de forma adecuada del 0,01% al 5,0% de un compuesto de la Fórmula (I).

La pauta de dosificación diaria para la administración oral es de forma adecuada desde aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg, de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
40 calculada como el ácido libre. La pauta de dosificación diaria para la administración parenteral es de forma adecuada desde aproximadamente 0,001 mg/kg a 40 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como el ácido libre. La pauta de dosificación diaria para la administración intranasal y la inhalación oral es de forma adecuada desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg/persona. El principio activo se puede administrar de 1 a 6 veces al día, suficiente
45 para mostrar la actividad deseada.

No se espera ningún efecto toxicológico inaceptable cuando los compuestos de la presente invención se administren de acuerdo con la presente invención.

Ensayos Biológicos

La actividad biológica de los compuestos de la Fórmula (I) se demuestra por medio de los siguientes ensayos:

50 La actividad de la PDF de *S. aureus* o *E. coli* se mide a 25°C, usando un ensayo continuo de unión enzimática desarrollado por Lazennec & Meinel ("Formate deshidrogenasa-coupled spectrophotometric assay of peptide 25 deformilase", Anal. Bio-chem 1997, 244, pág.180 - 182), con leves modificaciones. La mezcla de reacción está contenida en 50 ul con tampón fosfato potásico 50 mM (pH 7,6), NAD 15 mM y 0,25 U formiato

deshidrogenasa. El péptido sustrato, f-Met-Ala-Ser, se incluye a la concentración de K_M . Se provoca la reacción con la adición de la enzima Def1 10 nM, y se observa la absorbancia durante 20 minutos a 340 nm.

Resultados

5 Los compuestos de los Ejemplos 1 - 147 se ensayaron para detectar la actividad frente a la PDF y se descubrió que todos estos compuestos son inhibidores bacterianos de PDF. Esos compuestos tienen una CI_{50} de 0,10 μM o inferior.

Ensayo de Actividad Antimicrobiana

10 La actividad antimicrobiana de células completas se determinó mediante microdilución de caldo de cultivo usando el procedimiento recomendado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (incorporado mediante referencia en la presente memoria descriptiva). El compuesto se ensayó en diluciones seriadas dos veces en un intervalo de 0,06 mcg/ml a 64 mcg/ml. Se evaluó un grupo de 12 cepas en el ensayo. Este grupo está constituido por las siguientes cepas de laboratorio: Staphylococcus aureus Oxford, Staphylococcus aureus WCUH29, Enterococcus faecalis I, Enterococcus faecalis 7, Haemophilus influenzae Q1, Haemophilus influenzae NEMC1, Moraxella catarrhalis 1502, Streptococcus pneumoniae 1629, Streptococcus pneumoniae N1387, Streptococcus pneumoniae Ery2, E. coli 7623 (AcrABEFD+) and E. coli 120 (AcrAB-). Se determinó la concentración inhibitoria mínima (MIC) como la menor concentración del compuesto que inhibe el crecimiento de forma visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar en la determinación del punto final de la MIC.

Resultados

20 Los Ejemplos de la presente invención se ensayaron en el Ensayo de Actividad Antimicrobiana. Los Ejemplos demostraron tener una MIC de 32 mcg/ml o menos, frente a siete o más de las 12 cepas bacterianas indicadas anteriormente.

Ensayo de sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis*

25 El ensayo de sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* se realizó en placas de 96 pocillos de fondo plano inoculados con 1×10^4 ufc / pocillo. Se llevaron a cabo diez diluciones de fármaco de dos veces en 200 μl de medio 7H9 + ADC. Después de seis días a 37°C, la concentración inhibitoria mínima (MIC) se determinó por medio de la adición de 30 μl de resazurina y placas de fluorescencia o evaluación de inspección visual después de dos días adicionales a 37 ° C.

Resultados

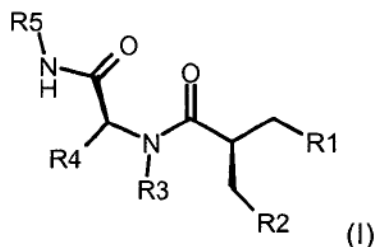
30 Los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19 y 20 se ensayaron todos en el ensayo de sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis*. Los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19 y 20 demostraron tener una MIC de 32 mcg/ml o menos, frente a la cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*.

35 La descripción anterior desvela completamente la invención incluyendo las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones desveladas de forma específica en el presente documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que alguien experto en la técnica puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Por lo tanto, los Ejemplos del presente documento se interpretan como meramente ilustrativos y no como una limitación en ningún sentido del alcance de la presente invención. Las realizaciones de la invención en las que se reclama una propiedad o privilegio exclusivo se definen a continuación.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



en la que:

5 R1 se selecciona de -C(O)-NH(OH) ó -N(OH)-CHO;

R2 se selecciona de:

1) alquilo C₁-C₆,

2) cicloalquilo C₃-C₇,

3) arilo, y

10 4) heteroarilo,

de los que dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₆; dicho cicloalquilo C₃-C₇, arilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R₇;

15 R3 y R4 están unidos entre sí formando un anillo heterocicloalquilo de 5 - 7 elementos opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₃ que pueden estar unidos al mismo átomo de carbono y opcionalmente unidos entre sí formando un sistema de anillo espiro con dicho anillo heterocicloalquilo de 5 - 7 elementos; o R3 se selecciona de: H y alquilo C₁-C₆, y R4 es la cadena lateral de aminoácido de: glicina, alanina, valina, leucina, terc-leucina, isoleucina, fenilalanina, serina, treonina, tirosina, cisteína, metionina, lisina, arginina, histidina, triptófano, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, o glutamina;

R5 se selecciona de:

20 1) -C(O)R₈,

2) -C(O)OR₈, y

3) -C(O)NR₈R₉;

cada R₆ se selecciona independientemente de:

1) OH,

25 2) CF₃,

3) -NR₉R₉,

4) ciano,

5) -O- alquilo C₁-C₃,

6) fenilo,

30 7) heteroarilo,

8) heterocicloalquilo,

9) -NHC(O)O-alquilo C₁-C₆, y

10) -NHCOH;

cada R7 se selecciona independientemente de:

- 1) OH,
- 2) halo,
- 3) ciano,
- 5 4) nitro,
- 5) -NR₉R₉,
- 6) CF₃,
- 7) -NHC(O)CH₃,
- 8) -OCH₃,
- 10 9) alquilo C₁-C₆,
- 10) heteroarilo, y
- 11) heterocicloalquilo;

R8 se selecciona de:

- 1) alquilo C₁-C₆,
- 15 2) alqueno C₂-C₆,
- 3) cicloquilo C₃-C₇,
- 4) fenilo,
- 5) heteroarilo, y
- 6) heterocicloalquilo,

20 de los que dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₆, dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R₇; y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₁₀;

cada R₉ se selecciona independientemente de:

- 1) H y
- 25 2) alquilo C₁-C₆, y

cada R₁₀ se selecciona independientemente de:

- 1) OH,
- 2) alquilo C₁-C₆,
- 3) fenilo,
- 30 4) NH₂, y
- 5) -C(O)O-alquilo C₁-C₆

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 35 R1 se selecciona de -C(O)-NH(OH) ó -N(OH)-CHO;
- R2 se selecciona de:

- 1) alquilo C₁-C₆,
 2) cicloalquilo C₃-C₇,
 3) arilo, y
 4) heteroarilo,
- 5 de los que dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₆; dicho cicloalquilo C₃-C₇, arilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R₇
- R₃ y R₄ están unidos entre sí formando un anillo heterocicloalquilo de 5 - 7 elementos; o R₃ se selecciona de: H y alquilo C₁-C₆, y R₄ es la cadena lateral de aminoácido de: glicina, alanina, valina, leucina, terc-leucina, isoleucina, fenilalanina, serina, treonina, tirosina, cisteína, metionina, lisina, arginina, histidina, triptófano, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, o glutamina;
- 10 R₅ se selecciona de:
- 1) -C(O)R₈,
 2) -C(O)OR₈, y
 3) -C(O)NR₈R₉;
- 15 cada R₆ se selecciona independientemente de:
- 1) OH,
 2) CF₃,
 3) -NR₉R₉,
 4) ciano,
- 20 5) -OCH₃,
 6) fenilo,
 7) heteroarilo,
- cada R₇ se selecciona independientemente de:
- 1) OH,
- 25 2) halo,
 3) ciano,
 4) nitro,
 5) -NR₉R₉,
 6) CF₃,
- 30 7) -NHC(O)CH₃,
 8) -OCH₃,
 9) alquilo C₁-C₆,
 10) heteroarilo, y
 11) heterocicloalquilo;
- 35 R₈ se selecciona de:
- 1) alquilo C₁-C₆,
 2) alqueno C₂-C₆,

3) cicloquilo C₃-C₇,

4) fenilo,

5) heteroarilo, y

6) heterocicloalquilo,

5 de los que dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₆, dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R₇; y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₁₀;

cada R₉ se selecciona independientemente de:

1) H y

10 2) alquilo C₁-C₆, y

cada R₁₀ se selecciona independientemente de:

1) OH,

2) alquilo C₁-C₆,

3) fenilo, y

15 4) NH₂,

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que R₁ es -N(OH)-CHO, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇; o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R₂ es n-butilo o ciclopentilo no sustituido; o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₃ y R₄ están unidos entre sí formando un anillo 3,3-dimetipirrolidinilo; o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₃ es H y R₄ es la cadena lateral de aminoácido de tercleucina; o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(4-fluorofenil)carbonil]-L-prolinamida;

N-acetil-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;

30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(fenilcarbonil)-L-prolinamida;

N-[[4-(acetilamino)fenil]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(metiloxi)acetil]-L-prolinamida;

N-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-proliil]-6-(trifluorometil)-3-piridincarboxamida;

35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)carbonil]-L-prolinamida;

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]-L-prolinamida;

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-L-prolinamida;

1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-fluorofenil)carbonil]-L-prolinamida;

- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(3-fluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(3-fluoro-4-metilfenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-proliil]-4-morfolinocarboxamida;
- N*-[(3-cianofenil)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 5 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2,5-difluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(metiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-proliil]-4-piridincarboxamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 10 *N*-[[(*trans*-4-aminociclohexil)oxi]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-proliil]-6-(4-morfolinil)-3-piridincarboxamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[fenilmetil)oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(etiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 15 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(ciclopentiloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 20 *N*-[(ciclohexiloxi)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-tienilcarbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-propen-1-iloxi)carbonil]-*L*-prolinamida;
- [1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-proliil]carbamato de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetilo;
- 25 *N*-[(ciclobutiloxi)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil)oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 30 *N*-[[(*trans*-3-aminociclobutil)oxi]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(4-etil-1-piperazinil)fenil]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2,2-dimetilpropanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-metiletil)oxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-metil-3-pirrolidinil)oxi]carbonil]-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3*R*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-*L*-prolinamida;
- 40 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3*S*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-*L*-prolinamida;

- [1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-proliil]carbamato de 1-metil-3-piperidinilo (mezcla de diastereómeros);
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[(1-(1-metiletil)-3-pirrolidinil]oxi}carbonil)-L-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- 5 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(4-isoxazolilcarbonil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-iloxi)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi]carbonil}-L-prolinamida;
- 10 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[(1*S*)-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi}carbonil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[(1*R*)-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi}carbonil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(1-piperazinil)fenil]carbonil]-L-prolinamida;
- 15 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(2-metilpropanoil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(3-metilbutanoil)-L-prolinamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-proliil]-2-piridincarboxamida;
- N*-[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-proliil]-3-piridincarboxamida;
- N*-(ciclobutilcarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 20 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(etilamino)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(ciclopropilcarbonil)-L-prolinamida;
- N*-(ciclopentilacetil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- N*-(ciclopentilcarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- N*-(ciclohexilcarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 25 3-([(1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-proliil]amino)carbonil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (mezcla de diastereómeros);
- N*-(ciclopentilcarbonil)-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-L-prolinamida;
- N*-(2,2-dimetilpropanoil)-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-L-prolinamida;
- 30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[(metiloxi)carbonil]amino}carbonil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil}-L-prolinamida;
- N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-L-prolinamida;
- N*-[(etilamino)carbonil]-1-((2*R*)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]heptanoil)-L-prolinamida;
- N*'-(ciclopentilcarbonil)-*N*'-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3-metil-L-valinamida;
- 35 *N*'-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*'-(2,2-dimetilpropanoil)-3-metil-L-valinamida;
- N*'-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*'-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-metil-L-valinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-{[(1-metiletil)amino]carbonil}-L-prolinamida;
- N*-[(ciclopentilamino)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;

- N*-[(butilamino)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
N^o-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*'-[(etilamino)carbonil]-3-metil-L-valinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-(metiloxi)fenil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
N-[(ciclohexilamino)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
 5 *N*^o-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3-metil-*N*'-[(metiloxi)carbonil]-L-valinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(propilamino)carbonil]-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(2-propen-1-ilamino)carbonil]-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(dimetilamino)carbonil]-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[fenilmetil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 10 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(metiloxi)carbonil]-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-feniletil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(metilamino)carbonil]-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-fenilbutil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 15 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-((2*S*)-2-hidroxi)propil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-((2*R*)-2-hidroxi)propil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 clorhidrato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(3-piridinil)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 20 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-fenilpropil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
N-[[2-(1-benzofuran-2-il)etil]amino]carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 25 4-[[[1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolil]amino]carbonil]amino]-1-piperidincarboxilato de etilo;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(2-piridinil)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(2-pirazinil)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(4-piridinil)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[4-hidroxi)butil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[5-hidroxi)pentil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-(dimetilamino)propil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-[5-(metiloxi)-1*H*-indol-3-il]etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
 40 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[[1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;

- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-(((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[3-(4-morfolinil)propil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 5 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-((2-fenilpropil)amino)carbonil)-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2-(1-piperidinil)etil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil)-*L*-prolinamida;
- 10 formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2-(1-pirrolidinil)etil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-[(1-metiletil)oxi]propil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida;
- 15 *N*-([[2-(4-aminofenil)etil]amino]carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([3-hidroxi)propil]amino)carbonil)-*L*-prolinamida;
- N*-(aminocarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(ciclopropilamino)carbonil]-3,3-dimetil-*L*-prolinamida;
- 20 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[3*R*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[tetrahidro-2-furanilmetil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- N*-[(ciclobutilamino)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 25 *N*-([[2-(6-amino-5-fluoro-3-piridinil)etil]amino]carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[2-oxetanilmetil]oxi]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(etilamino)carbonil]-3,3-dimetil-*L*-prolinamida;
- 30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[(ciclopropilamino)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(metilamino)carbonil]-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[3-metil-3-oxetanil]metil]oxi]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[3-oxetaniloxi]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3*S*]-tetrahidro-3-furanilamino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-metilbutil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 40 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-([[2-(4-piridazinil)etil]amino]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[1*S*]-1-metil-2-(metiloxi)etil]oxi]carbonil)-*L*-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[1*R*]-1-metil-2-

- (metiloxi)etil]oxi]carbonil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(metiloxi)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
- 5 *N*-(aminocarbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- N*-[[(*trans*-3-cianociclobutil)amino]carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil)amino]carbonil]-L-prolinamida (mezcla de *trans*-diastereómeros);
- 10 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-*N*-[[3*S*]-tetrahidro-3-furaniloxi]carbonil]-L-prolinamida;
- N*-[[2-(6-amino-5-cloro-3-piridinil)etil]amino]carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 15 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)amino]carbonil]-L-prolinamida (mezcla de diastereómeros);
- formiato de 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilet]amino]carbonil]-L-prolinamida;
- N*-[(ciclobutiloxi)carbonil]-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida;
- 20 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2*S*]-2-hidroxi-2-fenilet]amino]carbonil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2*R*]-2-hidroxi-2-fenilet]amino]carbonil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 25 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(1*H*-pirazol-1-il)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
- 30 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(dietilamino)etil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-(fluoroetil)amino]carbonil]-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-(dietilamino)propil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
- 35 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-(metiloxi)propil]amino]carbonil)-L-prolinamida;
- N*-[[3,3-bis(etiloxi)propil]amino]carbonil)-1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-L-prolinamida;
- 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[3-2-[[1,1-dimetilet]oxi]carbonil]amino]propil]amino]carbonil)-L-prolinamida; y
- 40 1-((2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)-*N*-[[2-[4-(formilamino)fenil]etil]amino]carbonil]-L-prolinamida.

o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

5 **12.** Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para tratar una infección bacteriana.