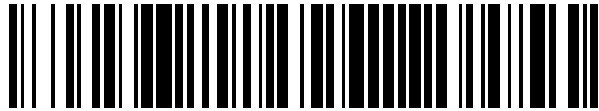


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 167**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/08**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009 E 09795876 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2379580**

54 Título: **Nuevos agentes antibacterianos para el tratamiento de infecciones gram positivas**

30 Prioridad:

**22.12.2008 US 139875 P**

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

**10.02.2014**

73 Titular/es:

**CUBIST PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**

**65 Hayden Avenue  
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**PEARSON, ANDRE LEE;  
METCALF, CHESTER A. III y  
LI, JING**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 442 167 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

Nuevos agentes antibacterianos para el tratamiento de infecciones gram positivas

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos lipopeptídicos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de estos compuestos y a métodos de uso de estos compuestos como agentes antibacterianos. La invención también se refiere a métodos para producir estos nuevos compuestos lipopeptídicos y a compuestos intermedios usados en la producción de estos compuestos, así como a composiciones que usan los mismos.

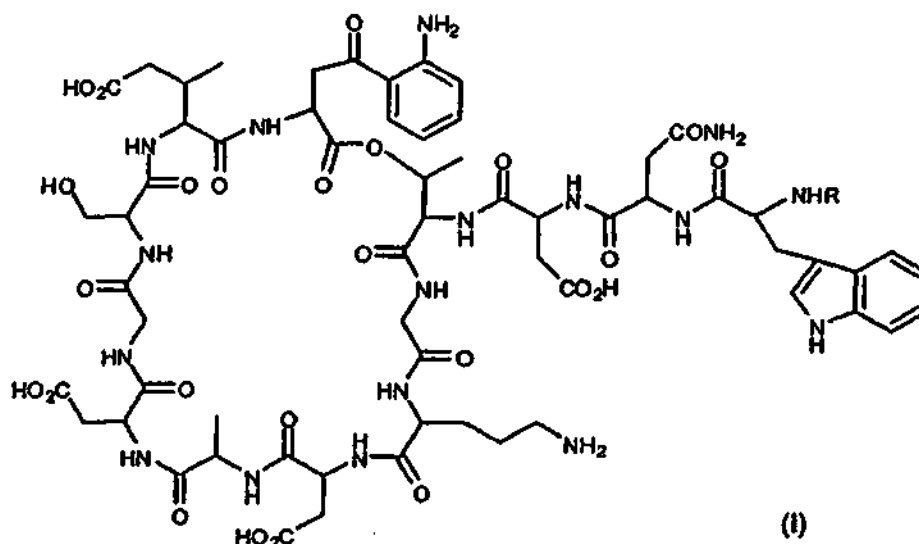
10 El rápido aumento de la incidencia de infecciones gram positivas, que incluyen las causadas por bacterias resistentes, ha despertado un renovado interés por el desarrollo de nuevas clases de antibióticos. Una clase de compuestos que han mostrado potencial como antibióticos útiles incluye a los lipopéptidos A-21978C que se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° RE 32.333; N° RE 32.455; N° RE 32.311; N° RE 32.310; N° 4.482.487; N° 4.537.717; N° 6.911.525; N° 7.335.725; N° 7.408.025; N° 6.794.490; N° 7.262.268; N° 7.335.726; y N° RE 39.071. La daptomicina, un miembro de esta clase, tiene potente actividad bactericida *in vitro* e *in vivo* frente a bacterias gram-positivas clínicamente importantes que causan enfermedades graves y potencialmente mortales. Estas bacterias incluyen patógenos resistentes, tales como enterococos resistente a la vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* susceptible a escala intermedia a glicopéptidos (GISA), estafilococos coagulasa-negativos (CNS), y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina (PRSP), para los que existen pocas alternativas terapéuticas. Véase, *por ejemplo*, Tally y col., 1999, Exp. Opin. Invest. Drugs 8: 1223-1238.

25 A pesar de la promesa que ofrecen agentes antibacterianos tales como la daptomicina, la necesidad de nuevos antibióticos continúa. Muchos patógenos se han expuesto repetidamente a antibióticos usados habitualmente. Esta exposición ha llevado a la selección de cepas antibacterianas variables resistentes a un amplio espectro de antibióticos. La pérdida de potencia y eficacia de un antibiótico causada por mecanismos resistentes confiere al antibiótico ineficacia y en consecuencia puede conducir a infecciones potencialmente mortales que son prácticamente intratables. A medida que llegan al mercado nuevos antibióticos, los agentes patógenos pueden desarrollar resistencia o resistencia intermedia a estos nuevos fármacos, creando de forma eficaz una necesidad de una corriente de nuevos agentes antibacterianos para convertir estas cepas emergentes. Además, los compuestos que presentan actividad bactericida podrían ofrecer ventajas frente a los compuestos bacteriostáticos actuales. Por lo tanto, se podría esperar que nuevos agentes antibacterianos sintéticos serían útiles para tratar no solamente patógenos "naturales", sino también patógenos resistentes a fármacos intermedios y resistentes a fármacos porque el patógeno nunca ha sido expuesto al nuevo agente antibacteriano. Además, los nuevos agentes antibacterianos pueden presentar diferente eficacia frente a diferentes tipos de patógenos.

40 Un patógeno de interés en particular es *Clostridium difficile*. *C. difficile* se ha convertido en una enorme preocupación de salud pública, y en los últimos años se ha convertido en la causa más común de diarrea infecciosa nosocomial. Las opciones actuales de tratamiento de enfermedades asociadas con *Clostridium difficile* a menudo son subóptimas, con fallo en el tratamiento y una alta incidencia de recaída en algunos pacientes. Además, se están desarrollando continuamente nuevas cepas altamente virulentas de *C. difficile*. Una nueva cepa epidémica (BI/NAP1 de tipo PFGE, también denominada Nap1, ribotipo 027 o NAP1/027) parece ser más virulenta que muchas otras cepas. Dado que la incidencia de enfermedades asociadas con *Clostridium difficile* continúa aumentando y se desarrollan cepas altamente virulentas, se necesitan nuevos agentes antibacterianos para tratar o prevenir esta enfermedad.

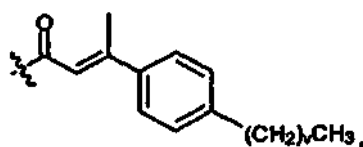
50 La presente invención aborda este problema proporcionando nuevos compuestos lipopeptídicos que tienen actividad antibacteriana frente a un amplio espectro de bacterias, que incluyen bacterias resistentes a fármacos y *C. difficile*. Además, los compuestos de la presente invención presentan actividad bactericida.

La presente invención comprende, en un aspecto, compuestos antibacterianos de Fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:  
R es:

5



y en la que v es un número entero de 3 a 7.

10 En otra realización, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I y métodos de uso de los mismos.

En una realización más, la invención proporciona métodos para preparar compuestos de Fórmula I y composiciones farmacéuticas de los mismos.

15 En una realización adicional más, la invención proporciona métodos de uso de los compuestos de Fórmula I para tratar infecciones bacterianas en seres humanos.

20 Se debe entender que tanto la descripción general precedente como la descripción detallada que sigue a continuación son a modo de ejemplo y solamente a modo de explicación y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindica.

Los términos moleculares, cuando se usan en la presente solicitud, tiene su significado habitual a menos que se indique de otro modo.

25 El término "acilo" se define como un radical carbonilo unido a un grupo alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, ejemplos que incluyen, sin limitación, radicales tales como acetilo y benzoilo.

30 El término "amino" representa un radical nitrógeno que contiene dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, carboalcoxi, heterociclilo, arilo, heteroarilo y sulfonilo. Subconjuntos del término "amino" son (1) el término "amino sin sustituir" que representa un radical NH<sub>2</sub>, (2) el término "amino mono sustituido" que se define como un radical nitrógeno que contiene un átomo de hidrógeno y un grupo sustituyente seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, y (3) el término "amino disustituido" que se define como un radical nitrógeno que contiene dos grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo. Radicales amino mono sustituido a modo de ejemplo son radicales "amino inferior mono sustituido", por lo cual el grupo sustituyente es un grupo alquilo inferior. Radicales amino disustituido a modo de ejemplo son radicales "amino inferior disustituido", por lo cual los grupos sustituyentes son alquilo inferior.

40 El término "aciloxi" representa un radical oxígeno adyacente a un grupo acilo.

El término "acilamino" representa un radical nitrógeno adyacente a un grupo acilo.

El término "carboalcoxi" se define como un radical carbonilo adyacente a un grupo alcoxi o ariloxi.

El término "carboxiamido" representa un radical carbonilo adyacente a un grupo amino.

- 5 El término "halo" se define como un radical bromo, cloro, fluoro o yodo.

El término "tio" representa un radical azufre divalente que contiene un grupo sustituyente seleccionado independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. Ejemplos incluyen metitio y fenitio.

- 10 El término "alquilo" se define como un radical lineal o ramificado, saturado que tiene de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono a menos que se indique de otro modo. Radicales alquilo a modo de ejemplo incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>. Uno o más átomos de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, oxo, guanidino, formilo y una cadena lateral de aminoácido. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, terc-butilo, isopropilo, y metoximetilo. Subconjuntos del término "alquilo" son (1) "alquilo sin sustituir" que se define como un grupo alquilo que no lleva grupos sustituyentes (2) "alquilo sustituido" que representa un radical alquilo en el que (a) uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, aciloxi, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, nitro, tio, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, N-sulfinilcarboxiamido, N-acilaminosulfonilo o (b) dos o más átomos de hidrógeno cada uno están reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxilo, carboxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino, acilamino, oxo o guanidino; y (3) la expresión "alquilo sustituido seleccionado" que representa un radical alquilo en el que (a) un protón está reemplazado con un grupo seleccionado entre hidroxilo, carboxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino sin sustituir, acilamino, o acilamino fenilo o (b) de uno a tres protones están reemplazados con un sustituyente halo.

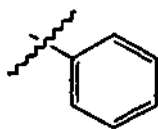
- Un alquilo también puede estar "interrumpido" con al menos un "grupo funcional de interrupción" seleccionado entre arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O, S, y N. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "interrumpido" se refiere a que una unidad de metileno interno está reemplazada con al menos uno de los grupos funcionales tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos de cadenas de alquilo que se han "interrumpido" con O incluyen -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O(CH<sub>2</sub>)-. Otros ejemplos de cadenas de alquilo que están "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen -CH<sub>2</sub>ZCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ZCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Z(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Z(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Z(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Z(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Z(CH<sub>2</sub>)-, en las que Z es uno de los "grupos funcionales de interrupción" que se han enumerado anteriormente.

- El término "alquenilo" se define como radical lineal o ramificado que tiene de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono, tal como de tres a aproximadamente diez átomos de carbono, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Uno o más átomos de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, formilo, oxo y guanidino. La porción o porciones de doble enlace de la cadena de hidrocarburo insaturado pueden estar en la configuración cis o trans. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, sin limitación, etilenilo o fenil etilenilo.

- 45 El término "alquinilo" representa un radical lineal o ramificado que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Uno o más átomos de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, formilo, oxo y guanidino. Un ejemplo de grupo alquinilo incluye, sin limitación, propinilo.

"Alquilo," "alquenilo," y "alquinilo" también pueden estar "interrumpidos" con al menos un grupo seleccionado entre arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, O, S, y N.

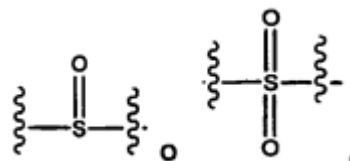
- 55 El término "arilo" o "anillo de arilo" representa radicales aromáticos en un sistema de anillo carbocíclico sencillo o condensado, que tiene de cinco a catorce miembros en el anillo. En una realización, el sistema de anillo tiene de seis a diez miembros en el anillo. Uno o más átomos de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, azido, alquiltio, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo y formilo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, bifenilo, terfenilo. Subconjuntos del término arilo son (1) el término "fenilo" que representa un compuesto de fórmula:



(2) el término "fenilo sustituido" que se define como un radical fenilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, aciloxi, azido, alquiltio, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, N-sulfonilcarboxiamido, y N-acilaminosulfonilo y (3) el término "acilamino fenilo" representa un radical fenilo en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo acilamino. Uno o más átomos adicionales de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, azido, alquiltio, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, N-sulfonilcarboxiamido, y N-acilaminosulfonilo.

"Heteroarilo" o "anillo de heteroarilo" representa un radical aromático que contiene de uno a cuatro heteroátomos o hetero grupos seleccionados entre O, N, S,

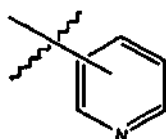
15



en un sistema de anillo heterocíclico sencillo o condensado, que tiene de cinco a quince miembros en el anillo. En una realización, el sistema de anillo de heteroarilo tiene de seis a diez miembros en el anillo. Uno o más átomos de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, tiocarbonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, y formilo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, grupos piridinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, y pirrolilo. Subconjuntos del término heteroarilo son (1) el término "piridinilo" que representa compuestos de fórmula:

20

25



(2) el término "piridinilo sustituido" que se define como un radical piridinilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, aciloxi, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, N-sulfonil-carboxiamido, y N-acilaminosulfonilo y (3) el término "piridinil acilamino" que representa un radical piridinilo en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo acilamino, adicionalmente, uno o más átomos adicionales de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, tiocarbonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo, N-sulfonilcarboxiamido, y N-acilaminosulfonilo.

30

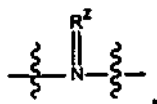
35

El término "cicloalquilo" o "anillo de cicloalquilo" se define como un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado en un sistema de anillo carbocíclico sencillo o condensado que tiene de tres a doce miembros en el anillo. En una realización, un cicloalquilo es un sistema de anillo que tiene de tres a doce miembros en el anillo. Uno o más átomos de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfinilo, sulfonilo y formilo. Ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

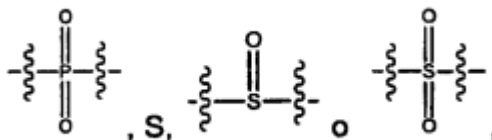
40

45

El término "heterociclilo," "heterocíclico" o "anillo de heterociclilo" se define como un anillo saturado o parcialmente insaturado que contiene de uno a cuatro heteroátomos o hetero grupos seleccionados entre O, N, NH,



en el que  $R^z$  es tal como se ha definido para  $R^x$ ,



5

en un sistema de anillo heterocíclico sencillo o condensado que tiene de tres a doce miembros en el anillo. En una realización, un heterociclilo es un sistema de anillo que tiene de tres a siete miembros en el anillo. Uno o más átomos de hidrógeno también pueden estar reemplazados con un grupo sustituyente seleccionado entre acilo, amino, acilamino, aciloxi, oxo, tiocarbonilo, imino, carboalcoxi, carboxi, carboxiamido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, sulfínilo, sulfonilo y formilo. Ejemplos de un grupo heterociclilo incluyen, sin limitación, morfolinilo, piperidinilo, y pirrolidinilo.

10

El término "alcoxi" representa radicales que contienen oxo sustituidos con un grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los ejemplos incluyen, sin limitación, metoxi, *tert*-butoxi, benciloxi y ciclohexiloxi.

15

El término "ariloxi" representa radicales que contienen oxo sustituidos con un grupo arilo o heteroarilo. Los ejemplos incluyen, sin limitación, fenoxi.

La expresión "cadena lateral de aminoácido" representa cualquier cadena lateral (grupo R) a partir de un aminoácido de origen natural o de origen no natural.

20

El término "sulfínilo" se define como un radical de azufre tetravalente sustituido con un sustituyente oxo y un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo.

25

El término "sulfonilo" se define como un radical de azufre hexavalente sustituido con dos sustituyentes oxo y un tercer sustituyente seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo.

La expresión "grupo protector de amino de carbamato" se define como un grupo protector de amino reconocido que cuando se une a un grupo amino forma un carbamato. Ejemplos de grupos protectores de amino de carbamato se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W. Greene, John Wiley y Sons, Nueva York, 1981. Ejemplos de grupos protectores de amino de carbamato incluyen benciloxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, *t*-amiloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, clorobenciloxicarbonilo, nitrobenciloxicarbonilo o similares.

30

Las sales de los compuestos de la invención incluyen sales de adición ácida y sales de adición básica. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I. la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales usadas normalmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o de bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de dichos ácidos inorgánicos incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos apropiados pueden estar seleccionados entre las clases de ácidos orgánicos alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales incluyen, sin limitación, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, maleico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, mesílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico,  $\beta$ -hidroxibutílico, malónico, galáctico, y galacturónico. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas preparadas a partir de *N,N'*-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, *N*-metilglucamina, lisina y procaína. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención por tratamiento, por ejemplo, del compuesto de la invención con el ácido o base apropiado.

40

45

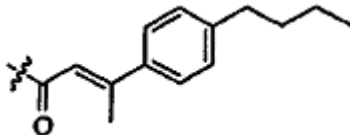
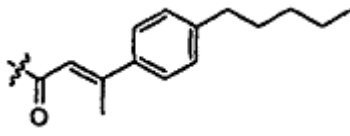
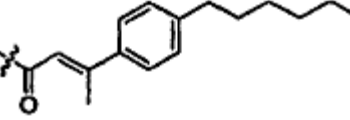
50

55

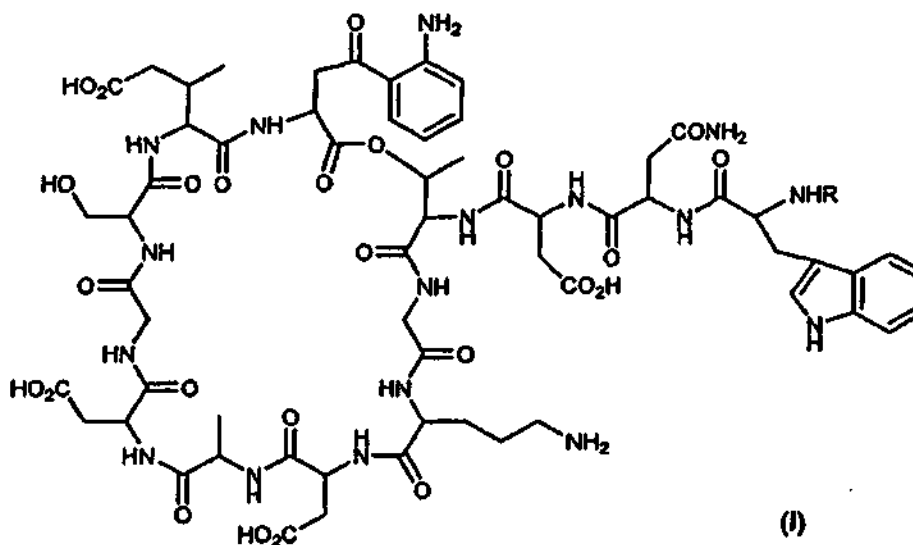
Los compuestos de la invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y de este modo son capaces de existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los



Tabla I

Número del Compuesto	R
48	
49	
50	

En el presente documento también se describen compuestos que tienen la Fórmula (I):



5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:  
R es:



10

y  
A se elige entre alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y NHR<sup>A</sup>,  
en el que R<sup>A</sup> se elige entre alquilo y cicloalquilo.

15

En el presente documento también se describen compuestos en los que A se elige entre alquilo, tal como alquilo C<sub>1-14</sub>, tal como alquilo C<sub>1-6</sub>, y adicionalmente tal como alquilo C<sub>4-6</sub>. En una realización más, A se elige entre alquilo sustituido con uno o más cicloalquilo o arilo.

20

En el presente documento también se describen compuestos en los que A se elige entre:

- a) alquilo C<sub>1-14</sub> sin sustituir;
- b) alquilo C<sub>4-6</sub> sustituido con uno o más cicloalquilo;

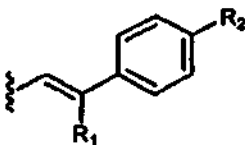


- c) alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> interrumpido con uno o más arilo;
- d) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más arilo; y
- e) alquilo C<sub>6</sub> interrumpido con uno o más cicloalquilo.

5 En el presente documento también se describen compuestos en los que A es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más ciclohexilo. En el presente documento también se describen compuestos en los que A es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> interrumpido con uno o más fenilo. En el presente documento también se describen compuestos en los que A es a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más fenilo.

10 En el presente documento también se describen compuestos en los que A se elige entre:

- a) alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir; y
- b)



15 en el que R<sub>1</sub> se elige entre hidrógeno o metilo; y R<sub>2</sub> se elige entre fenilo, y OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir.

En el presente documento también se describen compuestos en los que A se elige entre:

- 20 a) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir;
- b) cicloalquilo C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir;
- c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; y
- d) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con fenilo, en el que dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En el presente documento también se describen compuestos en los que A se elige entre ciclohexilo y ciclopropilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> sin sustituir.
- 25 En el presente documento también se describen compuestos en los que A es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con uno o más fenilo, en el que dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de cloro.

En el presente documento también se describen compuestos en los que A se elige entre:

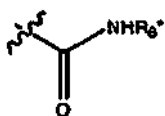
- 30 a) fenilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sin sustituir;
- b) fenilo sustituido con OR<sub>4</sub>, en el que R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> sin sustituir;
- c) fenilo sustituido con cicloalquilo, en el que dicho cicloalquilo está sustituido con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sin sustituir;
- 35 d) fenilo sustituido con fenil-OR<sub>4</sub><sup>+</sup>, en el que R<sub>4</sub><sup>+</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sin sustituir;
- e) fenilo sustituido con fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y
- f) fenilo sustituido con uno o más fenilo.

40 En el presente documento también se describen compuestos en los que A es fenilo sustituido con ciclohexilo, en el que dicho ciclohexilo está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sin sustituir. En el presente documento también se describen compuestos en los que A es fenilo sustituido con fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de cloro.

En el presente documento también se describen compuestos en los que A se elige entre:

- 45 a) tiofenilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sin sustituir; y
- b) tiofenilo sustituido con fenil-R<sub>5</sub> en el que R<sub>5</sub> se elige entre hidrógeno, cloro, fenil-OR<sub>6</sub>, y SR<sub>6</sub> en el que R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir.

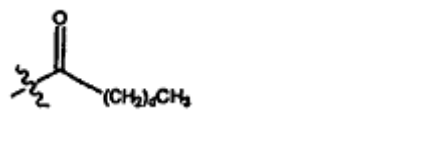
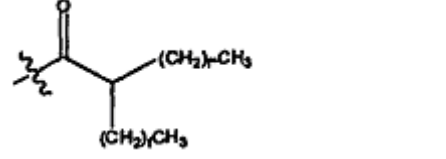
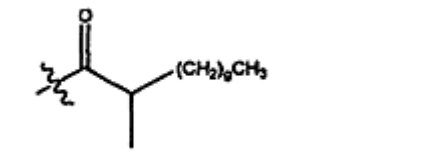
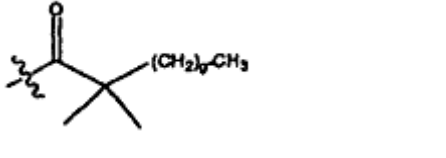
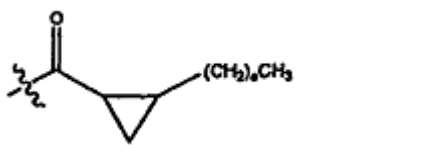
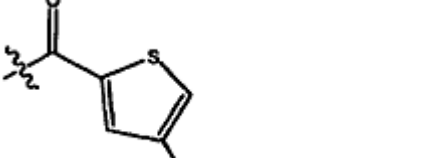
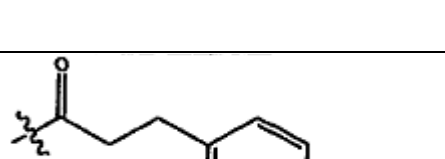
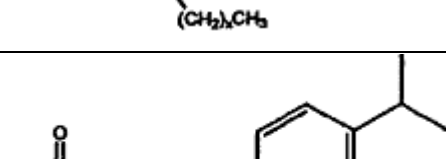
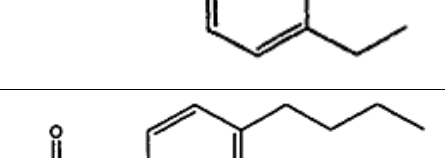
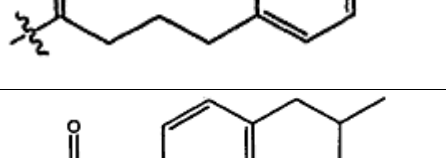
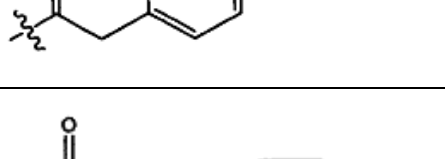
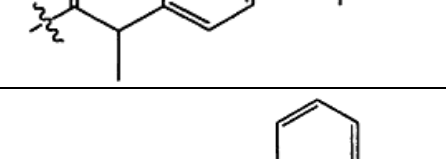
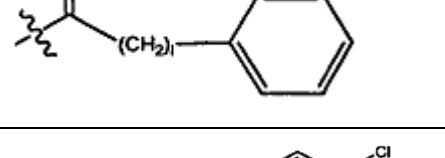
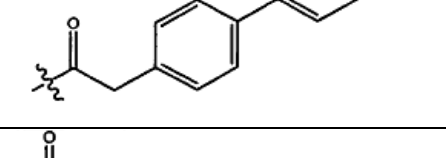
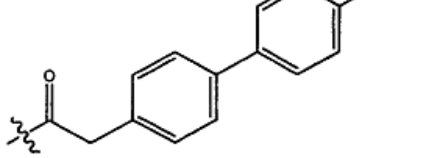
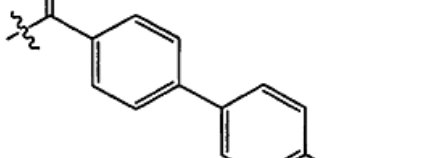
50 En el presente documento también se describen compuestos en los que A se elige entre NHR<sup>A</sup>, en el que R<sup>A</sup> se elige entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sin sustituir, ciclohexilo sustituido con uno o más alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir o

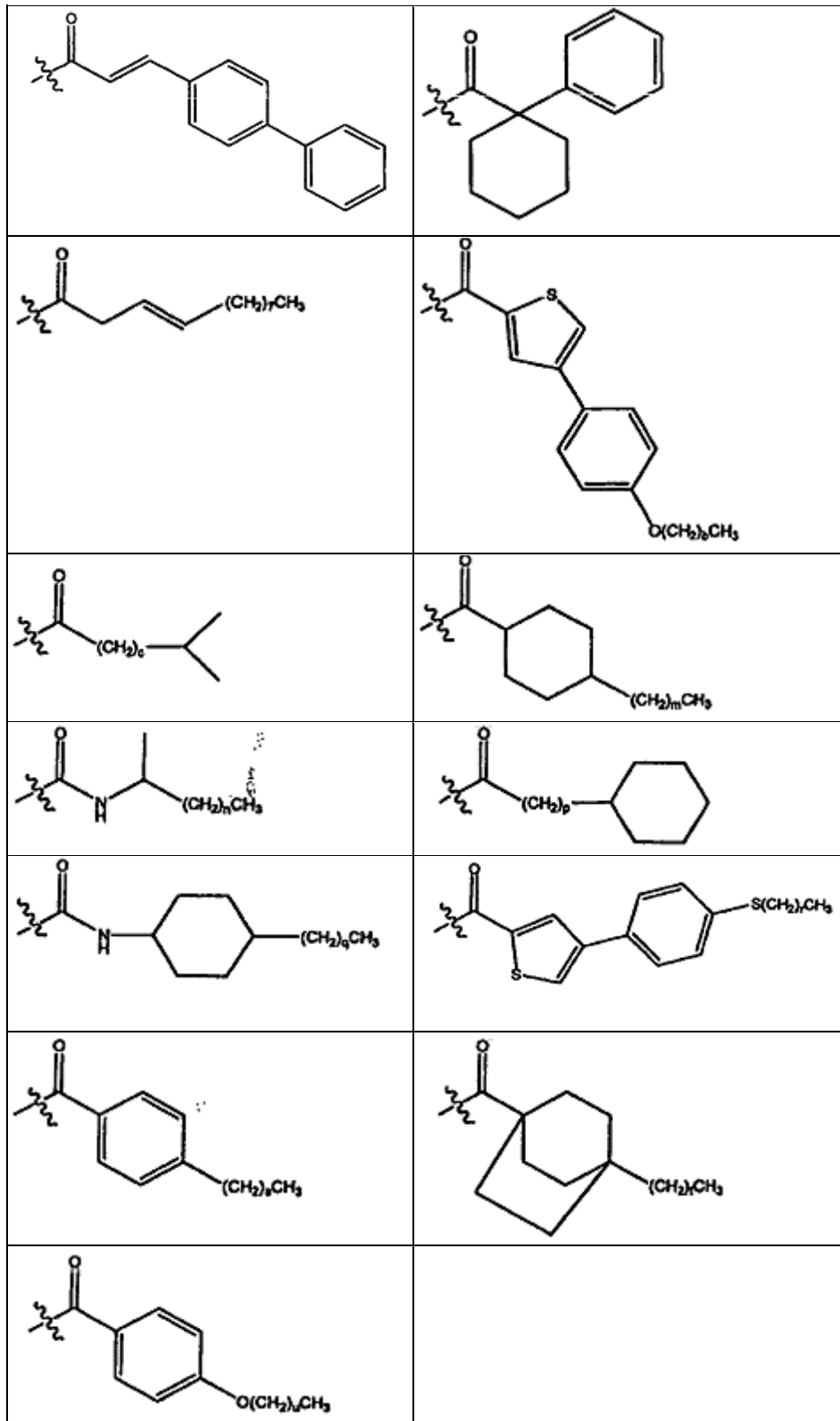


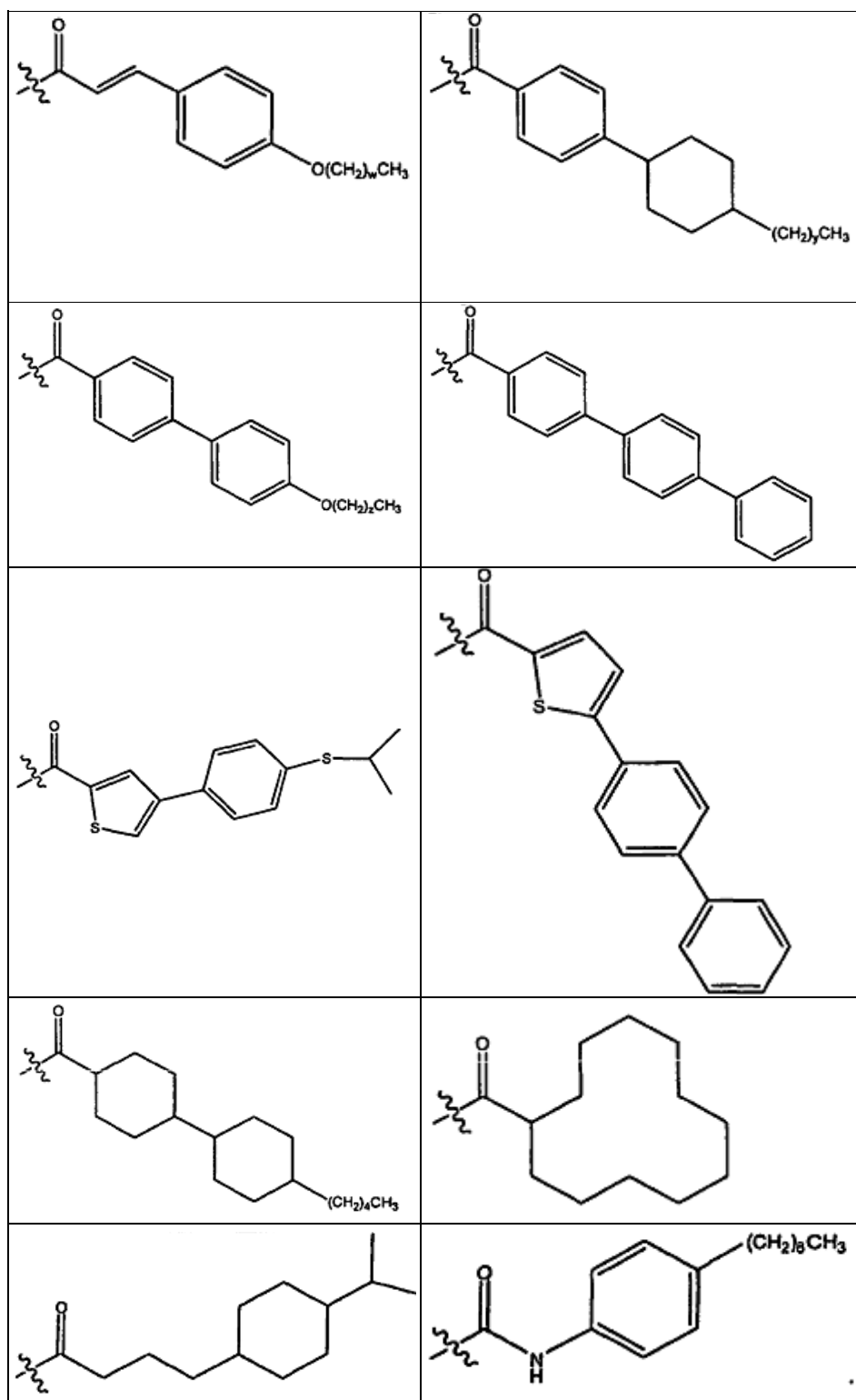
en el que R<sub>6</sub><sup>+</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> sin sustituir.

55 En el presente documento también se describen compuestos en los que R se elige entre un sustituyente de la Tabla II

Tabla II



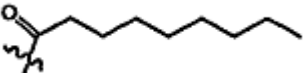
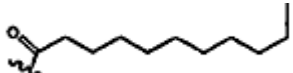
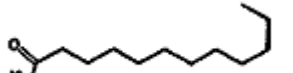
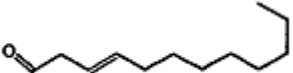
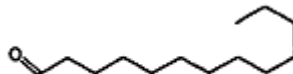
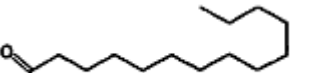
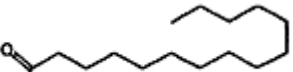
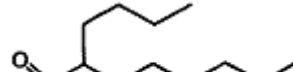
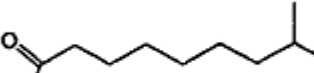
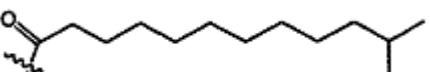
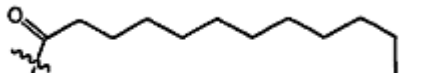
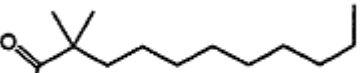
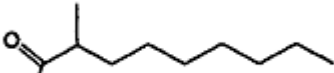
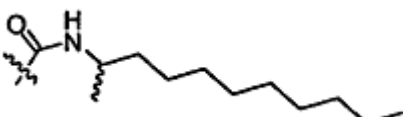


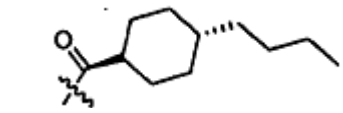
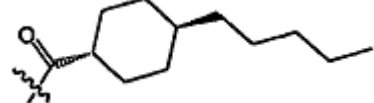
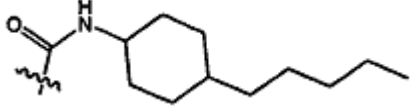
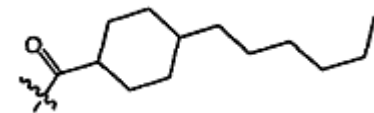
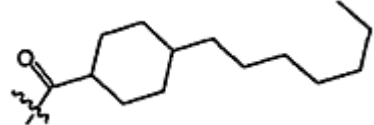
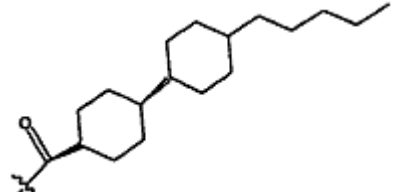
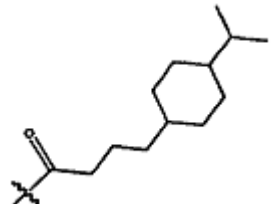
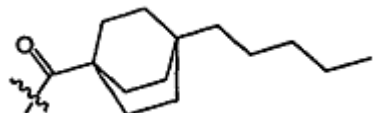
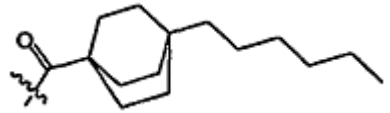
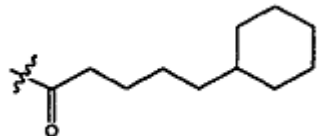
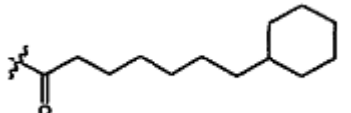
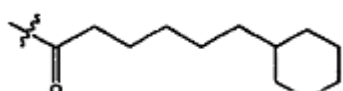
En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable b de la Tabla II es un número entero elegido de 0 a 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable b es 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable c de la Tabla II es un número entero elegido de 6 a 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable c es 6, 7, 8, 9, o 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable c es 6, 9, o 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable d en la Tabla II es un número entero elegido de 6 a 14. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable d es 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable d es 7, 9,

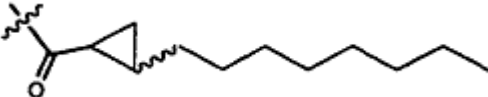
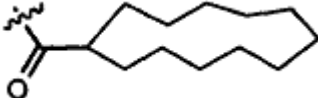
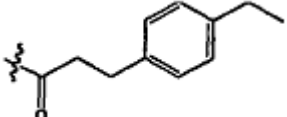
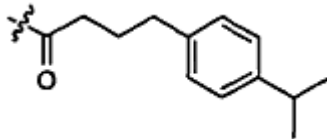
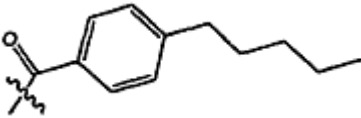
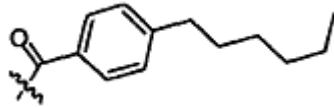
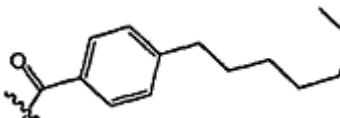
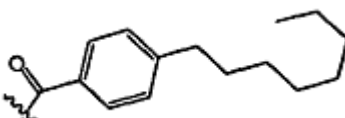
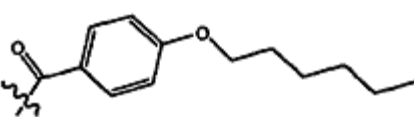
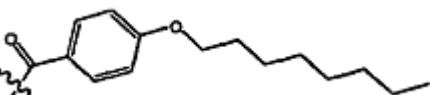
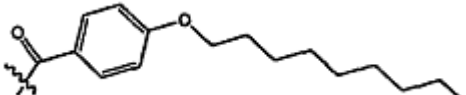
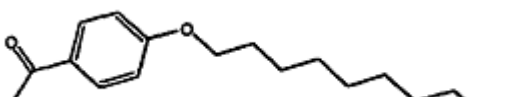
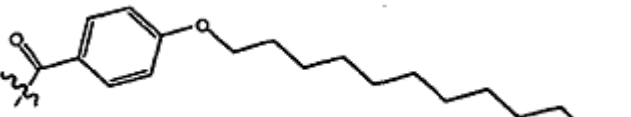
10, 11, 12, o 13. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable d es 10, 11, 12 o 13. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable e de la Tabla II es un número entero elegido de 6 a 8. En el presente documento también se describen compuestos en los que e es 6, 7, o 8. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable e es 7. Cada una de las variables f y f\* de la Tabla II es independientemente a un número entero elegido de 2 a 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que cada una de las variables f y f\* es 2, 3, 4, 5 o 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que cada una de las variables f y f\* es independientemente 3, 4 o 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable f es 3 y la variable f\* es 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable g de la Tabla II es un número entero elegido de 6 a 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable g es 6, 7, 8, 9, o 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable g es 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable g\* es un número entero elegido de 6 a 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable g\* es 6, 7, 8, 9, o 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable g\* es 8. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable l de la Tabla II es un número entero elegido entre 5 o 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable m de la Tabla II es un número entero elegido de 3 a 9. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable m es 3; 4, 5, 6, 7, 8, o 9. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable m es 3, 4, 5 o 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable n de la Tabla II es un número entero elegido de 8 a 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable n es 8, 9, o 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable n es 8. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable p es un número entero elegido de 4 a 8. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable p es 4, 5, 6, 7, o 8. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable p es 4, 5 o 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable q de la Tabla II es un número entero elegido de 4 a 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable q es 4, 5, 6, o 7, la variable q es 4. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable r de la Tabla II es un número entero elegido de 2 a 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable r es 2, 3, 4, 5 o 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable r es 2, 3, 4 o 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable r es 2 o 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable s es un número entero elegido de 4 a 9. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable s es 4, 5, 6, 7, 8 o 9. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable s es 4, 5, 6 o 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable s es 6 o 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable t de la Tabla II es un número entero elegido de 4 a 9. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable t es 4, 5, 6, 7, 8, o 9. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable t es 4 o 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable u de la Tabla II es un número entero elegido de 4 a 14. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable u es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable u es 5, 7, 8, 9, 11, o 14. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable u es 5, 7, 8, 9, y 14. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable w de la Tabla II es un número entero elegido de 3 a 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable w es 3, 4, 5, 6, o 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable w es 4 o 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable x de la Tabla II es un número entero elegido de 6 a 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable x es 6, 7, 8, 9, o 10. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable x es 6. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable y de la Tabla II es un número entero elegido de 1 a 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable y es 1, 2, 3, 4 o 5. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable y es 2, 3 o 4. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable y es 2 o 4. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable z de la Tabla II es un número entero elegido de 0 a 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable z es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7. En el presente documento también se describen compuestos en los que la variable z es 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

En el presente documento también se describen compuestos en los que R se elige entre un sustituyente de la Tabla III.

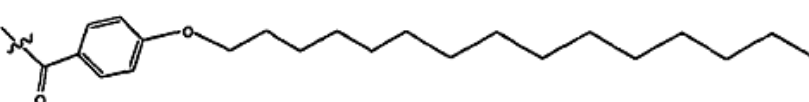
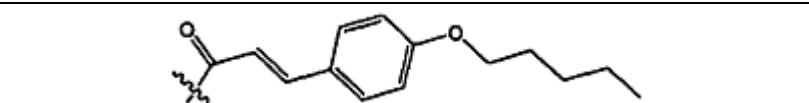
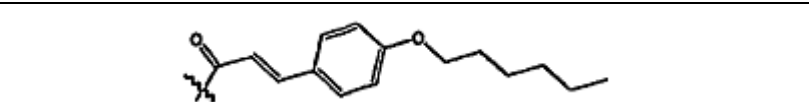
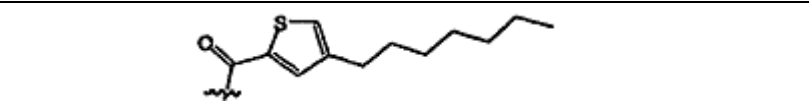
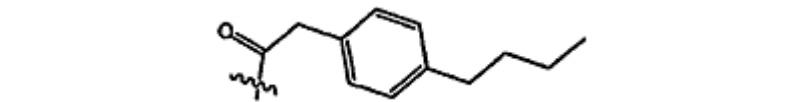
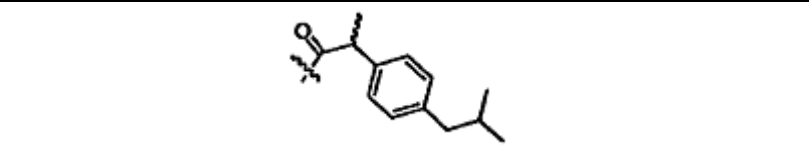
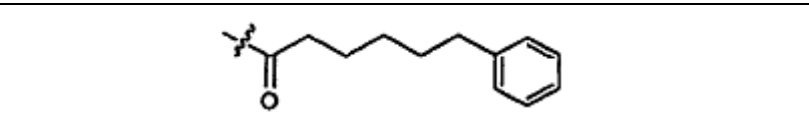
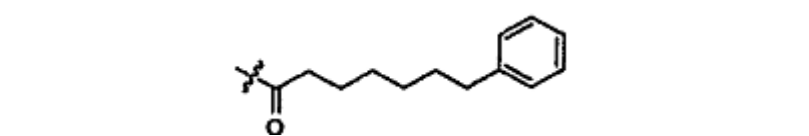
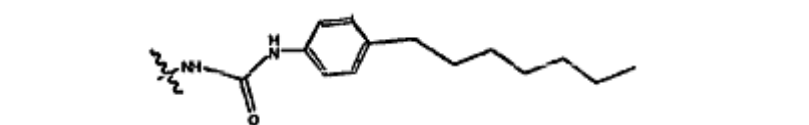
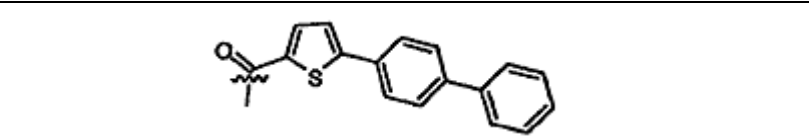
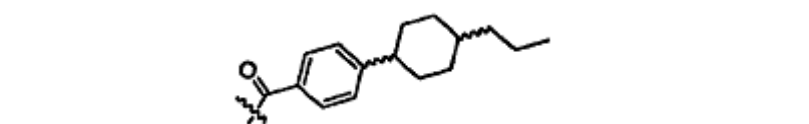
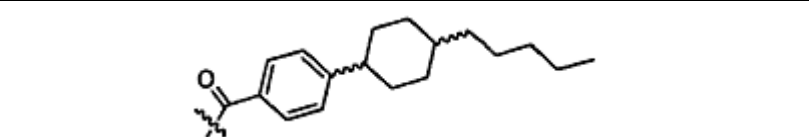
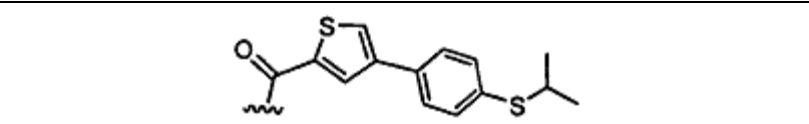
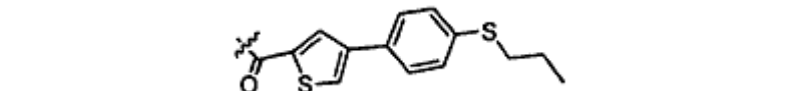
Tabla III

Número de Compuesto	R
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

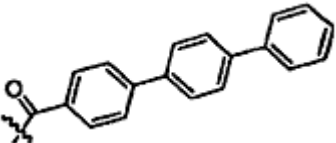
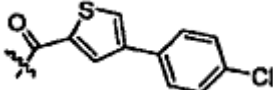
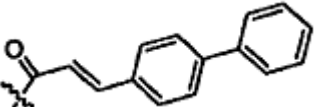
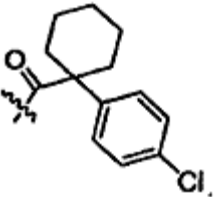
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	



40	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCNCC2</chem>
41	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)/C=C/C(=O)N2CCNCC2</chem>
42	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)/C=C/C(=O)N2CCNCC2</chem>
43	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)C2=CC=C(S2)C(=O)N2CCNCC2</chem>
44	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)CC(=O)N2CCNCC2</chem>
45	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCNCC2</chem>
46	 <chem>CCCCCOc1ccccc1C(=O)N2CCNCC2</chem>
47	 <chem>CCCCCOc1ccccc1C(=O)N2CCNCC2</chem>
51	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)NC(=O)N2CCNCC2</chem>
52	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)C2=CC=C(S2)C(=O)N2CCNCC2</chem>
53	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)C2=CC=C(S2)C(=O)N2CCNCC2</chem>
54	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)C2=CC=C(S2)C(=O)N2CCNCC2</chem>
55	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)C2=CC=C(S2)C(=O)N2CCNCC2</chem>
56	 <chem>CCCCCOc1ccc(cc1)C2=CC=C(S2)C(=O)N2CCNCC2</chem>

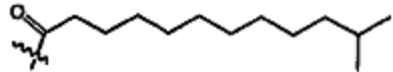
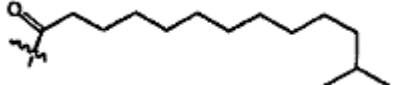
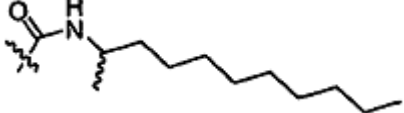
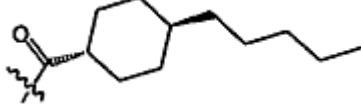
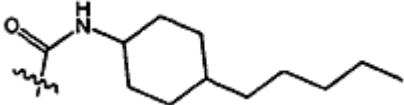
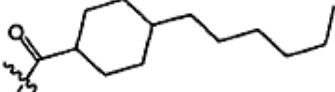
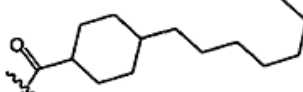
57	<chem>CCCCS-c1ccc(cc1)-c2sc(cc2)C(=O)O</chem>
58	<chem>CCCCOc1ccc(cc1)-c2sc(cc2)C(=O)O</chem>
59	<chem>CCCCOc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>
60	<chem>CCCCOc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>
61	<chem>CCCCOc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>
62	<chem>CCCCOc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>
63	<chem>CCCCCc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>
64	<chem>CCCCCc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>
65	<chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CC(=O)O</chem>
66	<chem>c1ccccc1-c2ccc(cc2)CC(=O)O</chem>
67	<chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccccc2C(=O)O</chem>
68	<chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>

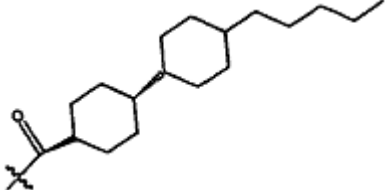
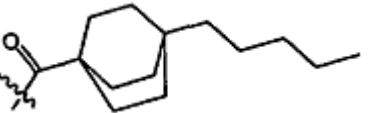
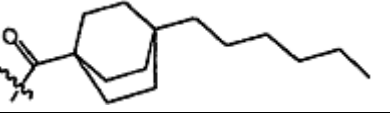
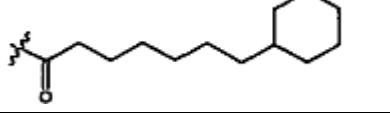
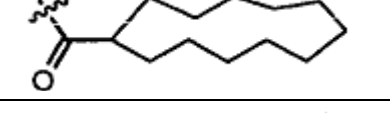
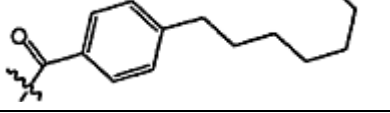
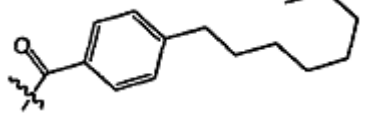
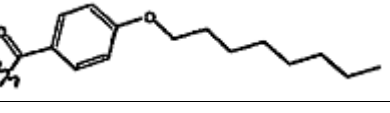
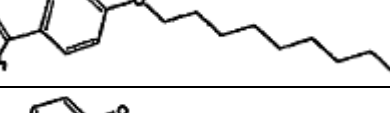
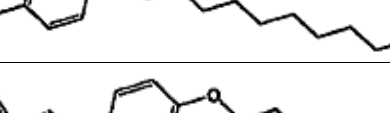
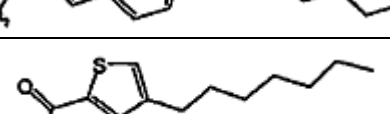
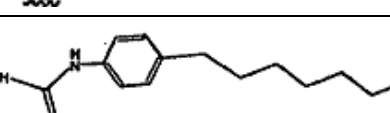

69	
70	
71	
72	

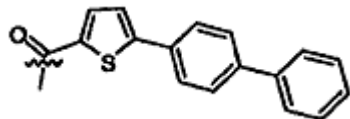
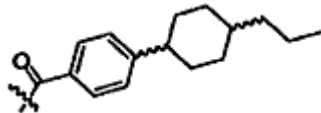
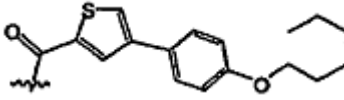
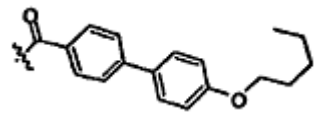
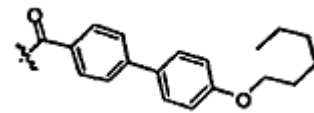
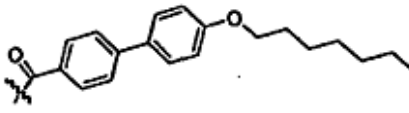
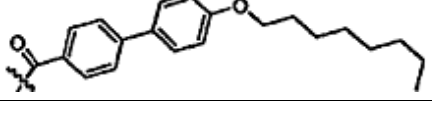
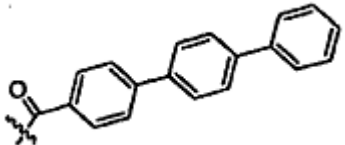
En el presente documento también se describen compuestos en los que R se elige entre un sustituyente de la Tabla IV.

5

Tabla IV

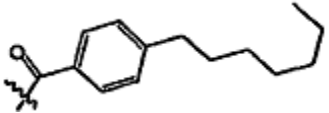
Número de Compuesto	R
10	
11	
14	
16	
17	
18	
19	

20	
22	
23	
25	
28	
33	
34	
36	
37	
38	
42	
43	
51	

52	
53	
58	
61	
62	
63	
64	
69	

En el presente documento también se describen compuestos en los que R se elige entre un sustituyente de la Tabla V.

Tabla V

Número de Compuesto	R
33	

5

Además un objeto adicional de la invención son composiciones o formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos que se desvelan en el presente documento, o sales de los mismos.

10

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para administración oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral para el tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedades, tales como infecciones bacterianas.

15

Las preparaciones farmacéuticas que se desvelan en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales y se administran en dosificaciones que se seleccionan para reducir, prevenir o eliminar la infección (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA y "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics," de Goodman y Gilman Pergamon Press, Nueva York, NY, para una descripción general de los métodos para administrar diversos agentes antimicrobianos para terapia humana).

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una o más de los compuestos que se desvelan en el presente documento en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes y/o excipientes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a todos y cada uno de disolventes, medios dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Los ejemplos no limitantes de vehículos y excipientes incluyen almidón de maíz o gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro sódico y ácido algínico. Las composiciones pueden contener croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, almidón de maíz, glicolato sódico de almidón y ácido algínico.

Los aglutinantes de comprimidos que se pueden incluir son goma arábiga, metilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona (Povidona), hidroxipropil metilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa.

Los lubricantes que se pueden usar incluyen estearato de magnesio u otros estearatos metálicos, ácido esteárico, silicona fluida, talco, ceras, aceites y sílice coloidal.

Además se pueden usar agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria, sabor a cerveza o similares. También puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer la forma de dosificación más estética en su apariencia o para ayudar a identificar el producto.

Para administración oral o parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales y usar en forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Las composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención pueden contener de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 99 % en pesos del compuesto activo, tal como de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 %.

Para uso oral, son útiles formulaciones sólidas tales como comprimidos y cápsulas. También se pueden idear preparaciones de liberación sostenida o revestidas entéricamente. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas, una realización proporciona suspensiones, jarabes y comprimidos masticables. Para administración oral, las composiciones farmacéuticas están en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo. Ejemplos de dichas unidades detoxificación son comprimidos y cápsulas. Para fines terapéuticos, los comprimidos y cápsulas que pueden contener, además del principio activo, vehículos convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, polivinilpirrolidona, sorbitol, o tragacanto; cargas, por ejemplo, fosfato cálcico, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol, o sacarosa; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice, o talco; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, agentes saborizantes o colorantes, o agentes humectantes aceptables. Las preparaciones líquidas orales generalmente están en forma de soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires. Las preparaciones de la invención pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes no acuosos, conservantes, agentes colorantes y agentes saborizantes. Los ejemplos no limitantes de aditivos para preparaciones líquidas incluyen goma arábiga, aceite de almendras, alcohol etílico, aceite de coco fraccionado, gelatina, glucosa jarabe, glicerina, grasas comestibles hidrogenadas, lecitina, metil celulosa, para-hidroxibenzoato de metilo o propilo, propilenglicol, sorbitol, o ácido sórbico.

Para uso intravenoso (IV), la composición farmacéutica se puede disolver o suspender en cualquiera de los fluidos intravenosos usados habitualmente y se puede administrar por infusión. Los fluidos intravenosos incluyen, sin limitación, solución salina fisiológica o de Ringer. La administración intravenosa se puede conseguir mediante el uso, sin limitación, de jeringas, minibombas o vía intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden soluciones dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, alcohol bencílico, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de maíz o aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. Las composiciones pueden incluir diversos tampones.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, y agentes dispersantes. También pueden contener agentes de marcado u otros agentes anti-falsificación, que son bien conocidos en la técnica. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, y ácido fenol sórbico. Además, se puede desear que incluyan agentes isotónicos tales como azúcares

y cloruro sódico. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede provocar mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 Las formas inyectables de liberación prolongada se pueden preparar mediante la formación de matrices de microencapsulado del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero usado en particular, la velocidad de liberación del fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones, que son compatibles con los tejidos corporales.

10 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

15 Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. Dichas formas pueden incluir formas que se disuelven o se desintegran rápidamente en el entorno oral. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, inerte. Excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, (a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; (b) agentes aglutinantes tales como celulosa y derivados de celulosa (tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y carboximetilcelulosa), alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga; (c) agentes humectantes tales como glicerol; (d) agentes disgregantes tales como glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, y carbonato sódico; (e) agentes retardantes de la disolución tal como parafina; (f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, poloxámeros, y polietilenglicoles; (h) agentes absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; (i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos; y (j) sustancias de deslizamiento tales como talco, y dióxido de silicón. Otros excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento.

30 Las formas de dosificación sólida, que incluyen las de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos funcionales y estéticos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y colorantes. Además, pueden estar en una forma capaz de liberación controlada o sostenida. Ejemplos de composiciones de composiciones de fijación que se pueden usar para dichos fines incluyen sustancias poliméricas y ceras.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar usando sistemas de administración de liberación controlada (por ejemplo, cápsulas) o sostenida (por ejemplo, matrices bioerosionables). Sistemas de administración de liberación retardada a modo de ejemplo para la administración de fármacos que son adecuadas para la administración de las composiciones farmacéuticas se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.452.775 (expedida por Kent), N° 5.039.660 (expedida por Leonard), y N° 3.854.480 (expedida por Zaffaroni).

40 En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, se puede desear la ralentización de la absorción del fármaco después de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. El material amorfo se puede usar solo o junto con agentes estabilizantes si fuera necesario. La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina.

50 Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se puede conseguir mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

55 Para preparaciones intramusculares, una formulación estéril de compuestos de acuerdo con la Fórmula I, o formas salinas solubles adecuadas de los mismos, por ejemplo las sales de clorhidrato, se pueden disolver y administrar en un diluyente farmacéutico tal como Agua para Inyección (WFI), solución salina fisiológica o glucosa al 5 %. Una forma insoluble adecuada del compuesto se puede preparar y administrar como una suspensión en una base acuosa o una base oleosa farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un éster de un ácido graso de cadena larga tal como oleato de etilo.

60 Una dosis de una formulación intravenosa, intramuscular, o parental de compuestos de acuerdo con la Fórmula I se puede administrar como un bolo o infusión lenta. Un bolo es una dosis que se administra en menos de 30 minutos. En una realización, un bolo se administra en menos de 15 o en menos de 10 minutos. En otra realización, un bolo se administra en menos de 5 minutos. En otra realización más, un bolo se administra en un minuto o menos. Una infusión es una dosis que se administra a una velocidad de 30 minutos o más. En una realización, la infusión es de una hora o más. En otra realización, la infusión es básicamente constante.

- 5 Para uso tópico, las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar en formas adecuadas para su aplicación en la piel, o membranas mucosas de la nariz y la garganta, y pueden tomar la forma de cremas, pomadas, pulverizaciones líquidas o inhaladores, pastillas para chupar, o tinturas para garganta. Dichas formulaciones tópicas pueden incluir adicionalmente compuestos químicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) para facilitar la penetración superficial del principio activo.
- 10 Para aplicación en los ojos u oídos, la composición farmacéutica se puede presentar en forma líquida o semilíquida formulada en bases hidrófobas o hidrófilas en forma de pomadas, cremas, lociones, tinturas o polvos.
- 15 Para administración rectal, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de supositorios en mezcla con vehículos convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios u otros glicéridos que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y que por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- 20 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de polvo para reconstitución en el vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado en el momento de la administración. En otra realización, la forma de dosificación individual de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I puede ser una disolución de uno o más compuestos, o sales de los mismos, en un diluyente adecuado, en ampollas cerradas herméticamente o jeringas estériles. La concentración de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I en la dosificación individual puede variar, por ejemplo de aproximadamente un 1 por ciento a aproximadamente un 50 por ciento, dependiendo del compuesto usado y de su solubilidad y de la dosis deseada por el médico. Si las composiciones contienen unidades de dosificación, cada unidad de dosificación puede contener de 1-500 mg del material activo. Para tratamiento de seres humanos adultos, la dosificación usada puede variar de 5 mg a 10 g, al día, dependiendo de la vía y la frecuencia de administración.
- 25 Las composiciones farmacéuticas que se desvelan en el presente documento se pueden colocar en un vehículo farmacéuticamente aceptable y se administran a un sujeto receptor (por ejemplo, un ser humano) de acuerdo con métodos conocidos en la administración de fármacos. En general, los métodos de administración de las composiciones farmacéuticas *in vivo* usan protocolos reconocidos en la técnica para administrar el agente siendo la única modificación básica de procedimiento la sustitución de los compuestos de la presente invención para los fármacos en los protocolos reconocidos en la técnica. De forma análoga, los métodos para usar las composiciones que se reivindican para tratar células en cultivo, por ejemplo, para eliminar o reducir el nivel de contaminación bacteriana de un cultivo celular, usan protocolos reconocidos en la técnica para tratar cultivos celulares con agente o agentes antibacterianos siendo la única modificación básica de procedimiento la sustitución de los compuestos de la presente invención para los fármacos en los protocolos reconocidos en la técnica.
- 30 En una realización, la invención proporciona un uso o método para tratar una infección en un sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I o composiciones de los mismos. En una realización, el método o uso comprende la administración de una composición farmacéutica a un sujeto que lo necesita que comprende al menos uno de los compuestos de Fórmula I. En una realización, la composición farmacéutica puede comprender uno cualquiera de los compuestos de la invención como el único compuesto activo o en combinación con otro compuesto, composición, o material biológico.
- 35 Los términos "tratamiento," "método terapéutico," y sus afines hacen referencia tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas/preventivas. Los que necesitan tratamiento pueden incluir individuos que padecen una enfermedad médica en particular así como los que están en riesgo de padecer la enfermedad (*es decir*, los que son propensos a padecer finalmente el trastorno). Un método terapéutico da como resultado la prevención o mejora de los síntomas o un resultado biológico deseado de otro modo y se puede evaluar mediante la mejora de signos clínicos, retraso en el comienzo de la enfermedad, niveles reducidos/elevados de linfocitos y/o anticuerpos, etc.
- 40 Procedimientos a modo de ejemplo para administrar un agente antibacteriano se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.468.967; N° 6.852.689; y N° 5.041.567, expedidas por Rogers y en la solicitud de patentes PCT con número EP94/02552 (publicación n° WO 95/05384). En una realización, uno o más compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran por vía oral, por vía rectal o a través de inyección (intravenosa, intramuscular o subcutánea). En otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos administran por vía oral, por vía rectal o a través de inyección (intravenosa, intramuscular o subcutánea) para tratar una infección causada por el agente patógeno *C. difficile*. En otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran por vía oral para tratar una infección causada por el agente patógeno *C. difficile*. Tal como se usa en el presente documento memoria, las expresiones "dosis terapéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" hacen referencia a una cantidad de un compuesto que evita el comienzo, alivia los síntomas, detiene el avance de una infección bacteriana, o da como resultado otro resultado biológico deseado tal como, por ejemplo, mejora de signos clínicos o niveles reducidos/elevados de linfocitos y/o anticuerpos. El término "que trata" se define como administración, a un sujeto, de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos tanto para prevenir la aparición de la infección como para controlar o eliminar una infección. El término "sujeto," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero, una planta, un animal inferior, o un cultivo celular. En una realización,
- 45  
50  
55  
60  
65



un sujeto es un ser humano u otro paciente animal con necesidad de tratamiento antibacteriano.

Los usos de la presente invención comprenden la administración de uno o más compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos a un sujeto con necesidad de los mismos en una cantidad que es eficaz para la reducción o eliminación de la infección bacteriana. El compuesto se puede administrar por vía oral, por vía parenteral, por inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal, o mediante un depósito, bomba externa o catéter implantados. El compuesto se puede preparar para usos oftálmicos o de aerosol. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de un aerosol para el tratamiento de neumonía u otras infecciones relacionadas con los pulmones. En una realización, el vehículo de administración del aerosol es un inhalador de polvo anhidro o seco. Uno o más compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden inyectar o administrar directamente en un absceso, ventrículo o articulación. La administración parenteral incluye inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, cisternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En una realización, uno o más compuestos de Fórmula I se administran por vía intravenosa, por vía subcutánea o por vía oral. En una realización para la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I a un cultivo celular, el uno o más compuestos se pueden administrar en un medio de nutrientes.

En una realización, uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden usar para tratar a un sujeto que tiene una infección bacteriana en la que la infección está causada o agravada por cualquier tipo de bacteria, tal como bacterias gram-positivas. En una realización, uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran a un paciente de acuerdo con los métodos de la presente invención. En otra realización, la infección bacteriana puede estar causada o agravada por bacterias gram-positivas. Estas bacterias gram-positivas incluyen, pero no se limitan a, estafilococos susceptibles a la meticilina y resistentes a la meticilina (que incluye *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, y estafilococos coagulasa-negativos), *S. aureus* susceptible a escala intermedia a glicopéptidos (GISA), *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VRSA), estreptococos susceptibles a la penicilina y resistentes a la penicilina (que incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. avium*, *S. bovis*, *S. lactis*, *S. sanguis* y Grupo C de Estreptococos, Grupo G de Estreptococos y estreptococos *viridans*), enterococos (que incluyen cepas susceptibles a la vancomicina y resistentes a la vancomicina tales como *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*), *Clostridium difficile*, *C. clostridiiforme*, *C. innocuum*, *C. perfringens*, *C. ramosum*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium aerofaciens*, *E. lentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *P. asaccarolyticus*, *P. magnus*, *P. micros*, *P. prevotii*, *P. productus*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces spp.*, *Moraxella spp.* (que incluye *M. catarrhalis*).

En una realización, los compuestos de Fórmula I son tan activos o más activos que la daptomicina. Los compuestos de la invención incluyen los compuestos 48, 49 y 50, En el presente documento también se describen los compuestos 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 63, 64 y 69.

En una realización, los compuestos de Fórmula I son inesperadamente más activos frente a bacterias que la daptomicina. Los compuestos que son más eficaces que la daptomicina son, por ejemplo, los compuestos 49 y 50 de la invención. En el presente documento también se describen los compuestos 3, 5, 6, 7, 10, 11, 14, 17, 19, 20, 23, 25, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 43, 51, 52, 53, 54, 58, 61, 62, 63, 64 y 69.

En una realización, la infección bacteriana puede estar causada o agravada por *Clostridium difficile*. Los compuestos que son útiles frente a bacterias de *Clostridium difficile* son, por ejemplo, los compuestos 48, 49 y 50 de la invención. En el presente documento también se describen los compuestos 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 33, 34, 36, 37, 38, 42, 43, 51, 52, 53, 61, 62, 63, 64 y 69.

Los compuestos que son particularmente útiles frente a *Clostridium difficile* son, por ejemplo, los compuestos 49 y 50 de la invención. En el presente documento también se describen los compuestos 16, 18, 19, 22, 23, 28, 33, 34, 36, 42, 43 y 51.

En otra realización, los compuestos de Fórmula I son inesperadamente activos frente a bacterias que son resistentes a la daptomicina, que incluye *Staph. aureus* resistente a la daptomicina (DRSA), *E. faecium* resistente a la daptomicina (DREfm) y *E. faecalis* resistente a la daptomicina (DREfs). Los compuestos de la invención que son útiles frente a cepas de bacterias resistentes a la daptomicina son, por ejemplo, los compuestos 48, 49 y 50. En el presente documento también se describen los compuestos 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 63, 64 y 69.

En una realización, los compuestos de Fórmula I son activos frente a cepas mutantes de *Clostridium difficile*, tales como, Proteína 1 de Ensamblaje de Nucleosomas (NAP-1). Los compuestos de la presente realización incluyen, por ejemplo, el compuesto 49.

Los compuestos de Fórmula I que son inesperadamente más activos que la daptomicina, son útiles frente a *Clostridium difficile*, y son inesperadamente activos frente a bacterias que son resistentes a la daptomicina son los compuestos 33 y 49. Además, los compuestos 33 y 49 mostraron excelentes resultados tanto *in vitro* como *in vivo*.

- 5 Un compuesto de Fórmula I que es inesperadamente más activo que la daptomicina, que es útil frente a *Clostridium difficile*, que es inesperadamente activo frente a bacterias que son resistentes a la daptomicina, y que es útil frente a NAP1 es el compuesto 49. Además, el compuesto 49 mostró excelentes resultados tanto *in vitro* como *in vivo*.

- 10 En otra realización, la actividad antibacteriana de los compuestos de Fórmula I frente a cepas clásicamente "resistentes" es comparable con éstas frente a cepas clásicamente "susceptibles" en experimentos *In vitro*. En una realización, uno o más compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran de acuerdo con los métodos de la presente invención a un paciente que presenta una infección bacteriana que es resistente a otros compuestos, que incluyen vancomicina o daptomicina. Además, a diferencia de los antibióticos glicopeptídicos, los compuestos lipopeptídicos presentan actividad bactericida dependiente de la concentración, rápida frente a organismos gram-positivos. Por lo tanto, en una realización, uno o más compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran de acuerdo con los métodos de la presente invención a un paciente con necesidad de terapia antibiótica de acción rápida.

- 20 El uso de la presente invención se puede usar para cualquier infección bacteriana de cualquier órgano o tejido en el organismo. En uno, la infección bacteriana está causada por bacterias gram-positivas. Estos órganos o tejidos incluyen, sin limitación, músculo esquelético, piel, torrente sanguíneo, riñones, corazón, pulmón y huesos. El uso de la invención se puede usar para tratar, sin limitación, endocarditis, nefritis, artritis séptica, sepsis intra-abdominal, infecciones del tracto urinario. El uso de la invención se puede usar para tratar infecciones respiratorias adquiridas en comunidad, que incluyen, sin limitación, otitis media, sinusitis, bronquitis crónica y neumonía, incluyendo la neumonía causada por *S. pneumoniae* o *H. influenzae* resistentes a fármacos. El uso de la invención también se puede usar para tratar infecciones mixtas que comprenden diferentes tipos de bacterias gram-positivas, o que comprenden bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas. Estos tipos de infecciones incluyen infecciones intraabdominales e infecciones obstétricas/ginecológicas. El uso de la invención también se puede usar para tratar una infección que incluye, sin limitación, endocarditis, nefritis, artritis séptica, sepsis intra-abdominal, infecciones óseas y de articulaciones, y osteomielitis. El uso o método de la invención también se puede usar para tratar enfermedades asociadas con *Clostridium difficile* (CDAD). En una realización, el uso o método de la invención se puede usar para tratar CDAD que surge de o que se agrava por NAP-1. En una realización, el uso de la invención se puede usar para tratar colitis asociada con *C. difficile* y diarrea asociada con *C. difficile*. En una realización, cualquiera de las enfermedades que se han descrito anteriormente se puede tratar usando compuestos lipopeptídicos de acuerdo con la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos.

- 35 El uso o método de la presente invención tan y se puede poner en práctica a la vez que se administran simultáneamente uno u otros agentes antimicrobianos más, tales como agentes antibacterianos (antibióticos) o agentes antifúngicos. En un aspecto, el uso o método se puede poner en práctica mediante la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula 1. En otra realización, el uso o método se puede poner en práctica mediante la administración de uno o más compuestos de Fórmula I con otro compuesto lipopeptídico, tal como daptomicina.

- 45 Agentes antibacterianos y clases de los mismos que se pueden coadministrar con uno o más compuestos de Fórmula I incluyen, sin limitación, penicilinas y carbapenemas, cefalosporinas, aminoglucósidos, bacitracina, gramicidina, mupirocina, cloranfenicol, tianfenicol, fusidato de sodio, lincomicina, clindamicina, macrólidos, novobiocina, polimixinas, rifamicinas, espectinomicina, tetraciclinas, vancomicina, teicoplanina, estreptograminas, agentes antifolato, trimetoprima, pirimetamina, nitroimidazoles antibacterianos sintéticos, quinolonas, fluoroquinolonas, isoniazida, etambutol, pirazinamida, ácido paraaminosalicílico (PAS), cicloserina, capreomicina, etionamida, protonamida, tiacetazona, viomicina, everminomicina, glicopéptidos, gliciliciclina, ketólidos, oxazolidinonas, imipenem, amikacina, netilmicina, fosfomicina, gentamicina, ceftriaxona, Ziracina (56-desacetil-57-demetil-45-O-de (2-metil-1-oxopropil)-12-O-(2,3,6-tridesoxi-3-C-metil-4-O-metil-3-nitro-alfa-L-arabino-hexopiranosil) flambamicina), LY333328 (oritavancina), Linezolid (N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil] acetamida), Synercid (dalfopristina-quinupristina), Aztreonam (ácido 2-[[[(Z)-[1-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[[(2S,3S)-2-metil-4-oxo-1-sulfo-3-azetidil]amino]-2-oxoetilideno]amino]oxi]-2-metil-propanoico), Metronidazol (2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol), Epiroprim (5-[[[3,5-dietoxi-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]metil]-2,4-pirimidina diamina), OCA-983 (1-[[[(2S)-2-amino-3-metil-1-oxobutil]amino]-2,5-anhidro-3-S-[(4R,5S,6S)-2-carboxi-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0] hept-2-en-3-il]-1,4-didesoxi-3-tio-D-treo-pentitol), GV-143253 (trinem), Sanfetrinem (ácido (1S,5S,8aS,8bR)-1,2,5,6,7,8,8a,8b-octahidro-1-[(1R)-1-hidroxi-etil]-5-metoxi-2-oxo-azeto[2,1-a]isoidolo-4-carboxílico), CS-834 (éster (2, 2-dimetil-1-oxopropoxi) metílico del ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-3-[[[(3R)-5-oxo-3-pirrolidinil]tio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico), Biapenem (sal interna de 6-[[[(4R,5S,6S)-2-carboxi-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-3-il]tio]-6,7-dihidro-5H-pirazolo [1,2-a] [1.2.4] triazol-4-io), KA 159 (estipiamicina), Dinemicina A (ácido (1S,4R,4aR,14S,14aS,18Z)-1,4,7,12,13,14-hexahidro-6,8,11-trihidroxi-3-metoxi-1-metil-7,12-dioxo-4a,14a-epoxi-4,14-[3]hexeno[1,5]diionafto[2,3-c]fenantridina-2-carboxílico), DX8739 (ácido (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[[[4-[(2S)-5-amino-2-hidroxi-1-oxopentil]-1-piperazinil]carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico),

DU 6681 (ácido (4R,5S,6S)-3-[[[(6S)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-6-il]tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo [3,2,0] hept-2-eno-2-carboxílico), Cefluprenam (sal interna de (2E)-N-(2-amino-2-oxoetil)-3-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)](fluorometoxi)imino]acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]-N-etil-N-metil-2-propen-1-amino), ER 35786 (monoclorhidrato del ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-3-[[[(3S,5S)-5-[(R)-hidroxi(3R)-3-pirrolidinilmetil]-3-pirrolidinil]tio]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico), Cefoselis (ácido (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)(metoxi imino)acetil]amino]-3-[[2,3-dihidro-2-(2-hidroxi-etil)-3-imino-1H-pirazol-1-il]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico), Sanfetrinem celexetil (éster 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilico del ácido (1S,5S,8aS,8bR)-1,2,5,6,7,8,8a,8b-octahidro-1-[(1R)-1-hidroxi-etil]-5-metoxi-2-oxo-azeto[2,1-a]isoindolo-4-carboxílico), Cefpiroma (sal interna de 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)(metoxiimino) acetil] amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-3-il] metil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b] piridinio), HMR-3647 (3-de[2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil]oxi]-11,12-didesoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-[oxicarbonil][4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]butil]imino]]-eritromicina), RU-59863 (cefalosporina sustituida con catecol C-7), KP 736 (sal disódica del ácido (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)][(1,4-dihidro-1,5-dihidroxi-4-oxo-2-piridinil)metoxi]imino]acetil]amino]-8-oxo-3-[(1,2,3-tiadiazol-5-iltio)metil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico), Rifalazil (1',4-didehidro-1-desoxi-1,4-dihidro-3'-hidroxi-5'-[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]-1-oxo-rifamicina VIII), MEN 10700 (ácido (5R,6S)-3-[[[(2-amino-2-oxoetil)metilamino]metil]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico), Lenapenam (ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-3-[[[(3S,5S)-5-[(1R)-1-hidroxi-3-(metilamino)propil]-3-pirrolidinil]tio]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0] hept-2-eno-2-carboxílico), BO 2502A (ácido (4R,5S,6S)-3-[[[(2S,3'S,4S)-[2,3'-bipirrolidin]-4-iltio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico), NE-1530 (3'-sialilacto-N-neotetraosa), K130 (5-[[4-[3-[[4-(4-aminofenil)sulfonil]fenil]amino]propoxi]-3,5-dimetoxifenil]metil]-2,4-pirimidina diamina), PD 138312 (ácido (R)-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-1-pirrolidinil]-1-ciclopropo-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico), PD 140248 (ácido 7-[[[(3R)-3-[[[(1S)-1-aminoetil]-1-pirrolidinil]-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico), CP 11905 (5-desoxi-5-[[[(2E)-3-[3-hidroxi-4-(2-propeniloxi)fenil]-2-metil-1-oxo-2-propenil]amino]-1,2-O-metilen-D-neo-inositol), Sulopenem (ácido (5R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-3-[[[(1R,3S)-tetrahidro-1-oxido-3-tienil]tio]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico), ritipenam acoxilo (éster (acetiloxi) metílico del ácido (5R,6R)-3-[[[(aminocarbonil]oxi]metil]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico), RO-65-5788 (sal monosódica del ácido (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)(hidroxiimino)acetil]amino]-3-[(E)-[(3'R)-1'-[[[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-2-oxo[1,3'-bipirrolidin]-3-iltiden]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico), Sch-40832 (estereoisómero del éster metílico de N-[[[48-[1-[[[2,6-didesoxi-3-O-(2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranosil)-D-arabino-hexopiranosil]oxi]etil]-15-etiliden-1,3a,4,5,10,11,12,13,14,15,19,20,21,22,28,29,41,42-octadecahidro-41-hidroxi-12,45-bis(1-hidroxi-etil)-1-(hidroximetil)-22-(1-hidroxi-1-metilpropil)-36-metil-51,54,57-tris(metilen)-3-(metiltio)-10,13,20,27,38,49,52,55,58-nonaoxo-18H,27H-5a,29-(iminoetanaminoetanamino)etanaminoetanamino[7,2]quinolinometanoximetano)-9,6:19,16:26,23:33,30-tetranitrilo-16H,33aH-imidazo[1',5':1,6]pirido[3,2-m][1,11,17,24,4,7,20,27]tetratietraazacicloclotriacontin-1-il]carbonil]-2,3-didehidroalanil-2,3-didehidro-alanina), micacocidina A ((OC-6-26-A)-[(4S)-2-[(2S)-2-[(2R,4R)-2-[(4R)-4,5-dihidro-2-[2-(hidroxi-.kappa.O)-6-pentilfenil]-4-tiazolil-.kappa.N3]-3-metil-4-tiazolidinil-.kappa.N3]-2-(hidroxi-.kappa.O)-1,1-dimetiletil]-4,5-dihidro-4-metil-4-tiazolcarboxilato (2-)-.kappa.N3,.kappa.O4]-Zinc), SR-15402 (ácido (1S,5S,8aS,8bR)-1,2,5,6,7,8,8a,8b-octahidro-1-[(1R)-1-hidroxi-etil]-2-oxo-5-[(3S)-3-pirrolidiniltio]-azeto [2,1-a]isoindolo-4-carboxílico), TOC 39 (sal interna de 1-(2-amino-2-oxoetil)-4-[[[(1E)-2-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)(hidroxiimino)acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]etenil]tio]-piridinio), carumonam (ácido [[[(Z)-[2-[[[(2S,3S)-2-[[[(aminocarbonil]oxi]metil]-4-oxo-1-sulfo-3-azetidil]amino]-1-(2-amino-4-tiazolil)-2-oxoetilideno]amino]oxi]-acético), Cefozoprán (sal interna de 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)(metoxi imino)acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en-3-il]metil]-imidazo[1,2-b]piridazinio), Cefetamet pivoxilo (éster (2,2-dimetil-1-oxopropoxi) metílico del ácido (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)(metoxi imino)acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico), y T 3811 (des-F (6)-quinolona).

Los agentes antifúngicos que se pueden coadministrar con uno o más compuestos de acuerdo con la invención incluyen, sin limitación, caspofungina, voriconazol, sertaconazol, IB-367, FK-463, LY-303366, Sch-56592, sitafloxacina, polienos de DB-289, tales como anfotericina, nistatina, primaricina; azoles, tales como fluconazol, itraconazol, y ketoconazol; alilaminas, tales como naftifina y terbinafina; y anti-metabolitos tales como flucitosina. Otros agentes antifúngicos incluyen, sin limitación, los que se desvelan en Fostel, y col., 2000, Drug Discovery Today 5: 25-32. Fostel y col. desvelan compuestos antifúngicos que incluyen corynecandina, Mer-WF3010, fusacandinas, artricitina/LL 15G256, sordarinas, cispentacina, azoxibacilina, aureobasidina y khafrefungina.

Los niveles de dosificación real de principios activos en las composiciones farmacéuticas de uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden variar para obtener una cantidad terapéuticamente eficaz del principio o principios activos para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones, y modo de administración en particular. La cantidad eficaz se puede determinar tal como se describe en el presente documento. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto en particular, la vía de administración, la gravedad de la afección que se está tratando, y la condición e historia médica anterior del paciente que se está tratando. Sin embargo, está dentro de la experiencia en la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. En una realización, los datos obtenidos a partir de los ensayos se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificaciones para su uso en seres humanos.

El uso comprende la administración al sujeto de una dosis eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I. una dosis eficaz generalmente es de entre 125 mg/día a 1000 mg/día. En una realización, una dosis eficaz es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de uno o más compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de uno o más compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/kg de uno o más compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 mg/kg de uno o más compuestos de Fórmula I. En otra realización, la dosis es de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 mg/kg de uno o más compuestos de Fórmula I. una dosis eficaz para cultivo celular habitualmente es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 µg/ml. En una realización, la dosis eficaz para cultivo celular es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 200 µg/ml.

Generalmente, niveles de dosificación de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, tal como un nivel que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg de compuesto activo por kilogramo de peso corporal al día, se pueden administrar por vía tópica, por vía oral o por intravenosa a un paciente mamífero. Otros niveles de dosificación varían de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de 10 µg/kg a 1 mg/kg, de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 1 mg/kg, y de aproximadamente 500 µg/kg a aproximadamente 5 mg/kg al día. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en dosis múltiples para fines de administración, por ejemplo, dos, tres o cuatro dosis separadas al día. En una realización, la composición farmacéutica se puede administrar una vez al día.

Uno o más compuestos de Fórmula I también se pueden administrar en la dieta o alimento de un paciente o animal. Si se administra como parte de una ingesta dietética total, la cantidad de compuesto usado puede ser inferior a un 1 % en peso de la dieta, tal como lo superior a un 0,5 % en peso. La dieta para animales pueden ser productos alimenticios normales a los que se puede añadir el compuesto o se puede añadir a una mezcla previa.

Uno o más compuestos de Fórmula I se pueden administrar con una dosis diaria individual o en múltiples dosis al día. En una realización, uno o más compuestos de Fórmula I se administran como una sola dosis al día. En otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I se administran como dos dosis iguales al día. En otra realización, los compuestos de Fórmula I se administran en tres dosis iguales al día. El régimen de tratamiento puede necesitar administración durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo, durante varios días o de dos a tres semanas. La cantidad por dosis administrada o la cantidad total administrada dependerán de factores tales como la naturaleza y la gravedad de la infección, la edad y salud general del paciente, la tolerancia del paciente al compuesto y el microorganismo o microorganismos implicados en la infección. El régimen de tratamiento para un tipo de infección puede variar en gran medida del régimen de tratamiento de otra infección. Por ejemplo, un tipo de infección puede necesitar administración a través de administración intravenosa una vez al día, mientras que otra infección puede necesitar un régimen de tratamiento de dosificación múltiple por vía oral. Un método de administración de daptomicina, otro miembro de la clase de compuestos lipopeptídicos, a un paciente se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 6.468.967 y N° 6.852.689.

Uno o más compuestos de Fórmula I se pueden administrar de acuerdo con este método hasta que la infección bacteriana se erradica o se reduce. En una realización, uno o más compuestos de Fórmula I se administran durante un período de tiempo de 3 días a 6 meses. En otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I se administran durante 7 to 56 días. En otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I se administran durante 7 a 28 días. En una realización más, uno o más compuestos de Fórmula I se administran durante 7 a 14 días. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar durante un periodo de tiempo más largo o más corto si se desea de ese modo.

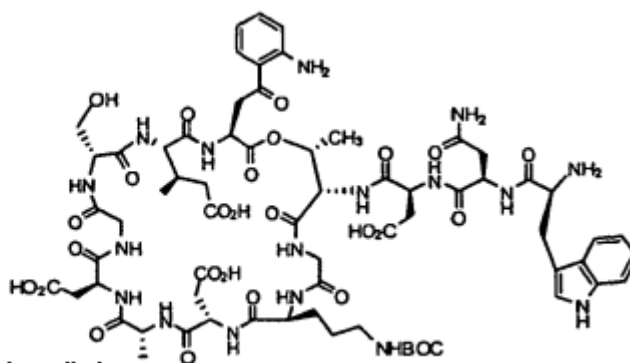
Las realizaciones que se describen en el presente documento proporcionan compuestos de Fórmula I que son nuevos y activos frente a bacterias gram-positivas. Otras realizaciones que se describen en el presente documento proporcionan compuestos nuevos de Fórmula I que muestran mayor actividad frente a *Clostridium difficile*. Realizaciones adicionales que se describen en el presente documento proporcionan compuestos nuevos de Fórmula I que muestran actividad inesperada frente a bacterias que son resistentes a la daptomicina.

Para que la presente invención se pueda entender más completamente, se exponen los siguientes ejemplos.

En los ejemplos que siguen a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo. Las abreviaturas que no se definen a continuación tienen su significado aceptado generalmente.

BOC = *terc*-butoxicarbonilo  
 CFU = unidades formadoras de colonias  
 DCM = diclorometano  
 IPA = isopropanol

	DIPEA	= diisopropiletilamina
	DMF	= dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	EtOAc	= acetato de etilo
5	HOBT	= 1-hidroxi benzotriazol
	HCl	= ácido clorhídrico
	HPLC	= Cromatografía líquida de alto rendimiento
	MIC	= Concentración mínima inhibitoria
	MS	= Espectrometría de masas
10	THF	= tetrahidrofurano
	TFA	= ácido trifluoroacético
	TLC	= cromatografía en capa fina
	TTF	= Filtración de flujo tangencial
15	WFI	= Agua para inyección, que se purifica por destilación o por ósmosis inversa



**Daptomicina protegida con BOC desacilado**

20 Todas las temperaturas indicadas en los siguientes ejemplos están en grados Celsius (°C) a menos que se indique de otro modo. Además, a menos que se indique de otro modo, los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron en proveedores comerciales (tales como Aldrich, Fluke, Sigma y similares) y se usaron sin purificación adicional. La daptomicina protegida con BOC desacilado se preparó basándose en el método que se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.911.525B2.

25 Los productos finales por lo general se purificaron por HPLC de fase inversa usando una columna C8.

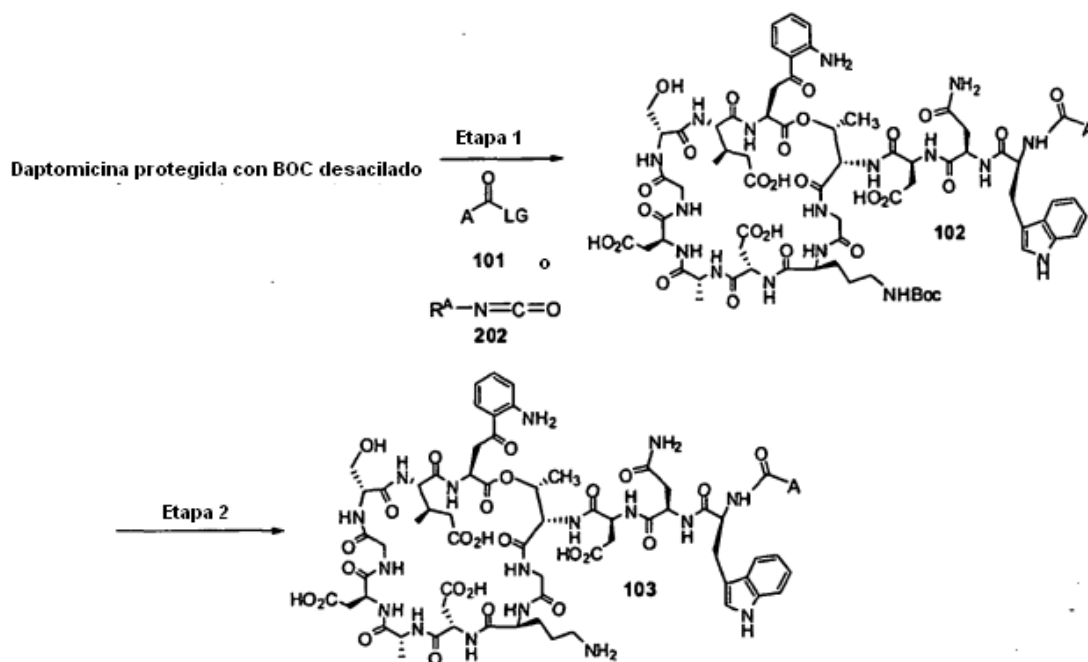
Las condiciones analíticas de HPLC para controlar las reacciones fueron como sigue a continuación: sistema para HPLC de Waters Alliance con columna C8 de SunFire™ (5 µm, 4,6 x 150 mm) usando un gradiente creciente (por ejemplo, de un 10 a un 90 % de B en A en 20 min; A = TFA al 0,01 % en agua; B = TFA al 0,01 % en acetonitrilo).

30 Las condiciones analíticas de HPLC para ensayos de pureza fueron como sigue a continuación: sistema para HPLC de Waters Alliance con columna C8 de SunFire™ (5 µm, 4,6 x 150 mm) usando un gradiente creciente (por ejemplo, de un 30 a un 50 % de B en A en 20 min; A = TFA al 0,01 % en agua; B = TFA al 0,01 % en acetonitrilo).

35 Condiciones de HPLC preparativa: sistema para HPLC Prep de Varian con columna C8 OBDM™ prep de SunFire™ (10 µm, 19 x 250 mm) usando un gradiente creciente (por ejemplo, de un 25 a un 45 % de B en A en 20 min; A = TFA al 0,01 % en agua; B = TFA al 0,01 % en acetonitrilo).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.911.525B2 y/o tal como se detalla a continuación:

## Esquema de Reacción I

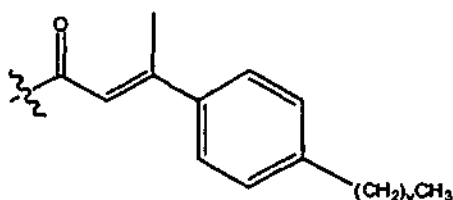


Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, Daptomicina protegida con BOC desacilado (véase la Patente de Estados Unidos N° 6.911.525B2) se trata con un agente de modificación seleccionado entre compuestos que tienen la fórmula 101, en la que LG es un grupo saliente apropiado, o 202. La reacción de una amina con agentes de modificación, tal como se define en el presente documento, es bien conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, el tratamiento de Daptomicina protegida con BOC desacilado con un éster activado, lactona o cloruro de ácido, seguido de retirada del grupo protector (Etapa 2), proporciona los compuestos de la presente invención en los que A es alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo. Como alternativa, el tratamiento de Daptomicina protegida con BOC desacilado con un isocianato, tal como un compuesto que tiene la fórmula 202, seguido de retirada del grupo protector (Etapa 2), proporciona compuestos de Fórmula I en la que A es  $\text{NHR}^A$ .

En una realización, el éster activado es un éster de pentafluorofenilo (éster de PFP). Los ésteres de pentafluorofenilo (PFP) se prepararon por tratamiento de un ácido carboxílico con pentafluorofenol y un agente de acilación tal como, pero no limitado a, diciclohexilcarbodiimida (DCC) en disolvente tal como diclorometano (Synthesis, 2007, 23, 3731-3735).

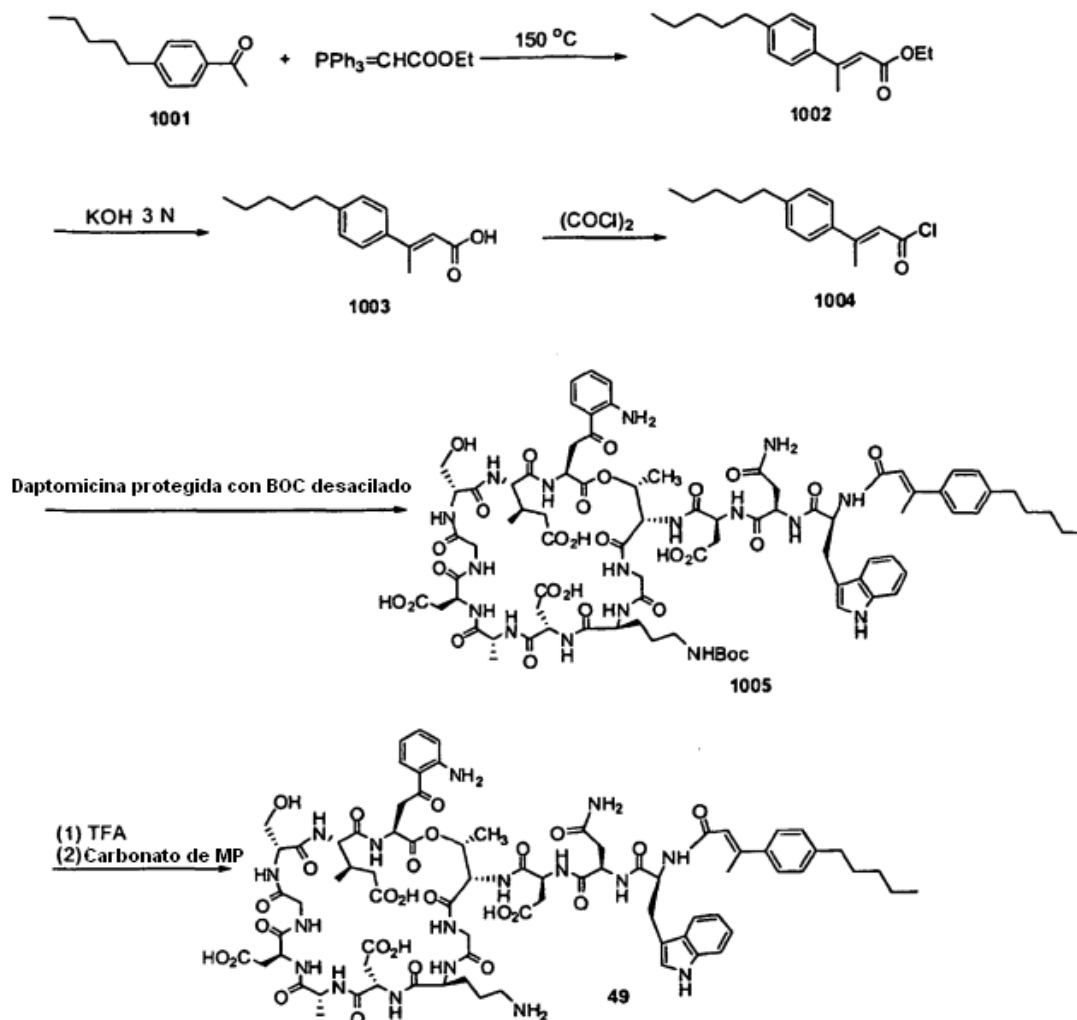
Los cloruros de acilo se prepararon por tratamiento de un ácido carboxílico con un reactivo tal como, pero no limitado a, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo con DMF en cantidad catalítica, en disolvente tal como diclorometano.

## Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



## Ejemplo 1

Preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil)but-2-enil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornilil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)- lactona (49).



Etapa 1: Preparación de 3-(4-pentilfenil) but-2-enoato de (E)-etilo (**1002**).

- 5 Una mezcla de 1-(4-pentilfenil) etanona (5 g, 26,3 mmol) y (etoxicarbonilmetileno) - trifenilfosforano (18,3 g, 52,5 mmol) disponibles en el mercado se agitó a 150 °C durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y éter de petróleo (200 ml). La suspensión se filtró a través de un embudo fritado. El filtrado concentrado se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 80: 1) para dar el compuesto del título (1,6 g) que tiene los siguientes datos físicos: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ, CDCl<sub>3</sub>) 0,90 (a, 3H), 1,36 (a, 7), 1,63 (a, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,63 (a, 2H), 4,22 (c, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,41 (d, 2H) .
- 10

Etapa 2: Preparación de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico (**1003**).

- 15 Una solución del compuesto 1002 (1,5 g, 5,77 mmol) en etanol (50 ml) e hidróxido potásico 3 N (25 ml) se agitó a 45 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con agua (50 ml). La solución acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (0,95 g) que tiene los siguientes datos físicos: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ, CDCl<sub>3</sub>) 0,90 (a, 3H), 1,33 (a, 4H), 1,62 (a, 2H), 2,60 (a, 5H), 6,18 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,42 (d, 2H).
- 20

Etapa 3: Preparación de cloruro de (E)-3-(4-pentilfenil)but-2-enoilo (**1004**).

- 25 Cloruro de oxalilo (3,2 ml, 36,60 mmol) y DMF (50 μl) se añadieron gota a gota a una solución del compuesto 1003 (5,0 g, 21,52 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. La solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se secó a alto vacío durante 3 horas. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil)but-2-enil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-[(N-terc-butoxicarbonil)-ornitil]-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)- lactona (**1005**).

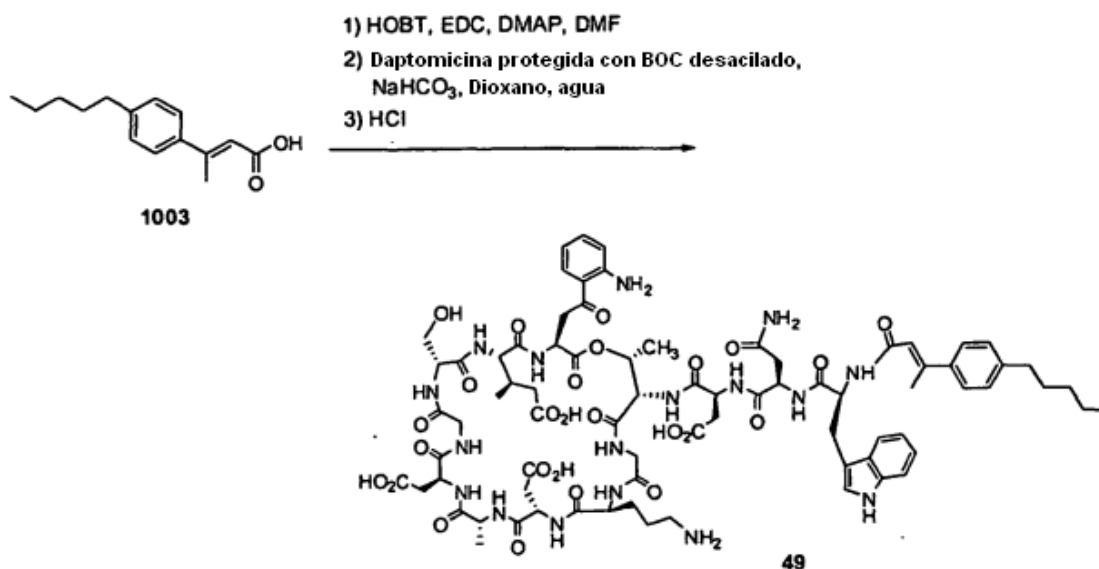
5 Daptomicina protegida con BOC desacilado (3,50 g, 2,23 mmol) y bicarbonato sódico (1,13 g, 61,0 mmol) se disolvieron en THF (130 ml) y agua (50 ml). La solución de daptomicina protegida con BOC desacilado y bicarbonato sódico se enfrió a 0 °C y se introdujo a continuación una solución del compuesto 1004 (1,96 g, 7,82 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío para retirar THF. La solución acuosa restante se cargó en una columna C18 de cromatografía ultrarrápida (35 mm x 300 mm, resina HF C18 Bondesil adquirida en Varian). La columna se lavó primero con agua para retirar sal y a continuación con metanol para retirar por lavado el producto. El compuesto 1005 en bruto (3,46 g) se produjo en forma de un sólido de color blanco después de la retirada de metanol. MS m/z 1780,8 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Etapas 5-6: Preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil)but-2-enil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)- lactona (**49**).

20 TFA (10 ml) se añadió a una solución del compuesto 1005 (3,46 g) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 45 minutos y se añadió lentamente éter dietílico (100 ml) con agitación vigorosa. El precipitado resultante de color amarillo se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó por HPLC Preparativa para producir la sal de TFA del compuesto 6 (0,75 g). Resina de carbonato de MP (adquirida en Biotage) se añadió a la solución de la sal de TFA del compuesto 6 (0,70 g, 0,39 mmol) en metanol anhidro (30,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Las resinas se retiraron por filtración y se aclararon con metanol. La solución de metanol se concentró al vacío para dar el producto de formar un sólido de color blanquecino (408 mg). MS m/z 1680,7 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1b

30 Preparación alternativa de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil)but-2-enil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)- lactona (**49**).



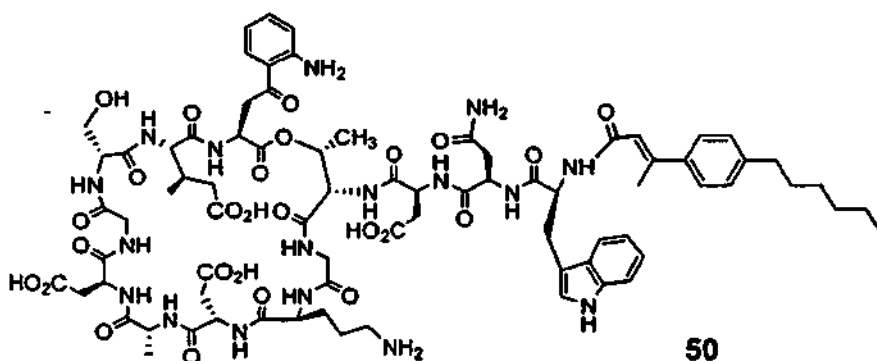
35 Una solución de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico (1100 g, 4,73 mol), Clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (907 g, 4,73 mol), HOBt (640 g, 4,73 mol) y 4-(dimetilamino) piridina (22 g, 0,18 mol) en DMF (11 l) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el cual la activación del ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico se supuso completa por HPLC. Esta mezcla de reacción se añadió a una suspensión de Daptomicina protegida con BOC desacilado (2600 g, 1,66 mol), bicarbonato sódico (804 g, 9,57 mol) en agua (11,25 l) y 1,4-dioxano (33,75 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas momento en el cual HPLC indicó el consumo completo de la Daptomicina protegida con BOC desacilado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (22,5 l) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5,25 l) y otras que se mantenía la temperatura interna por debajo de 30 °C. Después de la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días momento en el cual HPLC indicó el consumo completo del compuesto intermedio protegido con Boc.



La mezcla de reacción se lavó con metil terc-butil éter (90 l, a continuación aproximadamente 60 l, a continuación aproximadamente 45 l, a continuación aproximadamente 45 l) para retirar 1,4-dioxano. La solución restante (aproximadamente 44 l) se ajustó a pH 2,69 con hidróxido sódico 2 N (11,3 l) y agua (53,4 l). Este material se procesó por Filtración de Flujo Tangencial (TTF) con una membrana 1 K hasta que el volumen total se redujo a 54 l. se añadió agua (120 l) en dos porciones y la solución se concentró hasta 52 l por TTF continua. La solución acuosa (30 l de 52 l) se purificó por cromatografía usando el siguiente protocolo: La solución acuosa se enrasó hasta tres veces (30 l → 90 l) con IPA al 20 % en solución acuosa de acetato amónico (50 mM). La solución diluida se aplicó a una columna de resina HP20SS de 38 l a 1,5 Umin. La columna se eluyó con solución de IPA en acetato amónico acuoso 50 mM (25 % → 30 % → 35 %, 60 l cada concentración). Se recogieron fracciones (aproximadamente 11 l) y se analizaron por HPLC. Las fracciones con pureza por HPLC inferior a un 80 % se combinaron y se purificaron de nuevo usando el mismo método. Las fracciones principales de ambas separaciones cromatográficas (con pureza por HPLC > 80 %) se combinaron y se acidifican con HCl concentrado a pH 2-3. La solución resultante se desaló en una columna de intercambio iónico (resina HP20SS, 16 l) que se eluyó con WFI (hasta conductividad = 4,8 μS) seguido de IPA en WFI (36 l al 10-40 l al 60 %). La banda de color amarillo que se eluyó con IPA al 60 % (aproximadamente 19 l) se recogió, se ajustó a pH 2-3 con HCl concentrado y se liofilizó para producir 636,5 g del Compuesto **49** (pureza por HPLC de un 87,0 %). MS m/z 1680,7 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1c

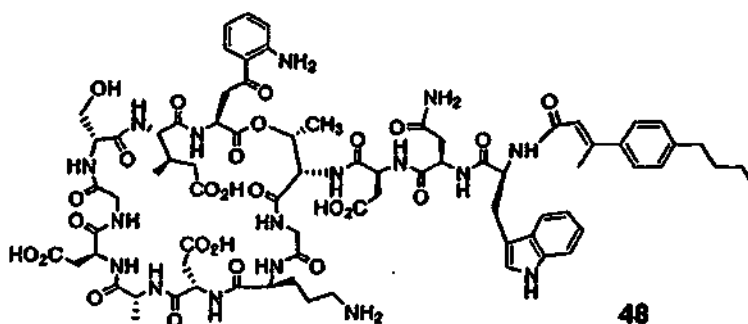
20 Preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-hexilfenil) but-2-enil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L-α-aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L-α-aspartil-D-alanil-L-α-aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L-α-glutamil-(αS)-α,2-diamino-γ-oxobencenobutanoico (13 → 4)- lactona (**50**).



25 El compuesto anterior se preparó de una manera similar tal como se ha descrito en las etapas 1-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L-α-aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L-α-aspartil-D-alanil-L-α-aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L-α-glutamil-(αS)-α,2-diamino-γ-oxobencenobutanoico (13 → 4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto que se usó la 1-(4-hexilfenil) etanona disponible en el mercado en lugar de 1-(4-pentilfenil) etanona (en la etapa 1). MS m/z 1694,8 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1d

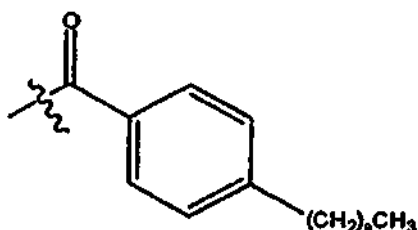
35 Preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-butilfenil) but-2-enil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L-α-aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L-α-aspartil-D-alanil-L-α-aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L-α-glutamil-(αS)-α,2-diamino-γ-oxobencenobutanoico (13 → 4)- lactona (**48**).



40

El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 1-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil)but-2-enoil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13 → 4) - lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó 1-(4-butilfenil) etanona disponible en el mercado en lugar de 1-(4-pentilfenil) etanona (en la etapa 1) . MS m/z 1666,8 (M + H)<sup>+</sup>.

Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es

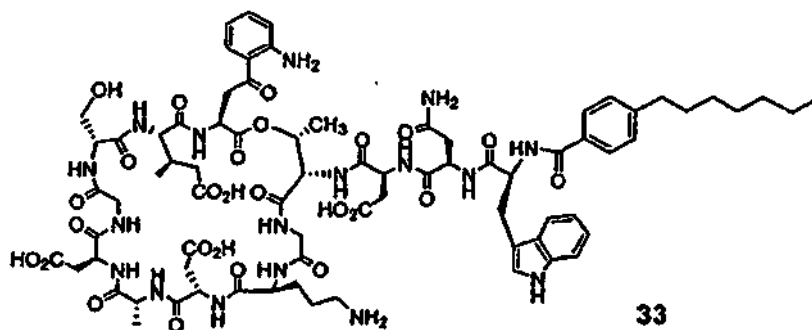


10

Ejemplo de Referencia 2

Preparación de ácido N-(4-heptilbenzoil)-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ , 2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13 → 4) - lactona (33).

15



33

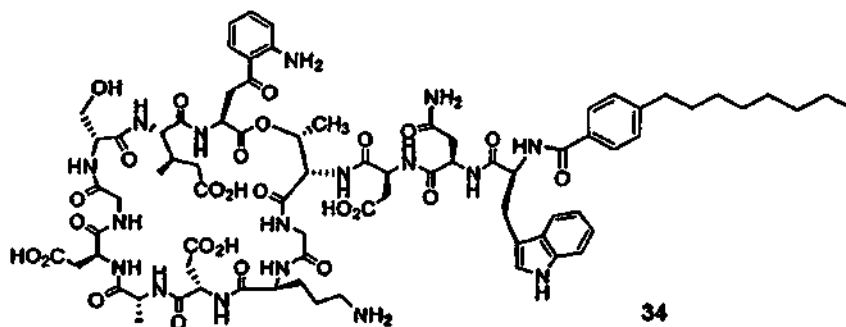
El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 4-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13 → 4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó cloruro de 4-heptilbenzoilo disponible en el mercado en lugar de cloruro de (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enóilo. MS m/z 1668,8 (M + H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo de Referencia 2b

25

Preparación de ácido N-(4-octilbenzoil)-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13 → 4) -lactona (34).



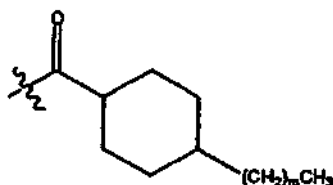
34

30

El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-

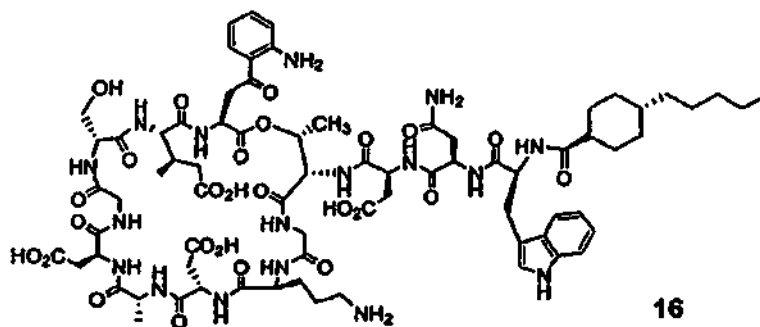
D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido 4-octilbenzoico disponible en el mercado en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil)but-2-enoico. MS m/z 1682,8 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



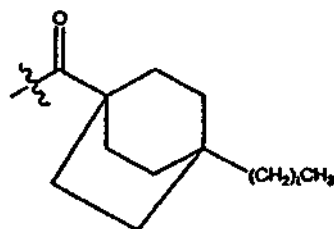
10 Ejemplo de Referencia 3

Preparación de ácido N-(trans-4-pentilciclohexanocarbonil-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (16).



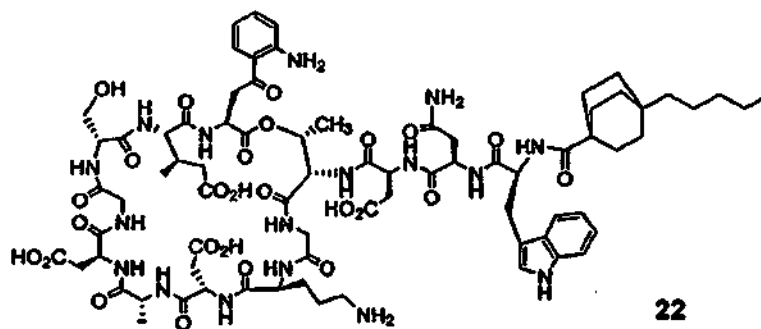
15 El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó Ácido trans-4-pentilciclohexano-carboxílico disponible en el mercado en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico. MS m/z 1646,7 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



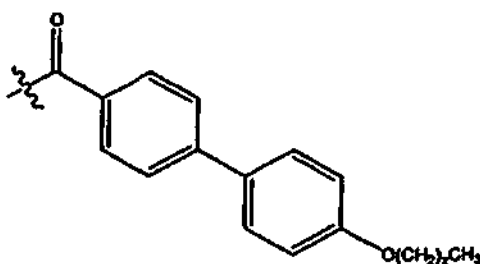
25 Ejemplo de Referencia 4

30 Preparación de N-(4-pentilbicyclo [2.2.2] octano-1-carbonil)-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (22)



5 El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornilil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido 4-pentilbencilo[2.2.2]octano-1-carboxílico disponible en el mercado en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico. MS m/z 1672,7 (M + H)<sup>+</sup>.

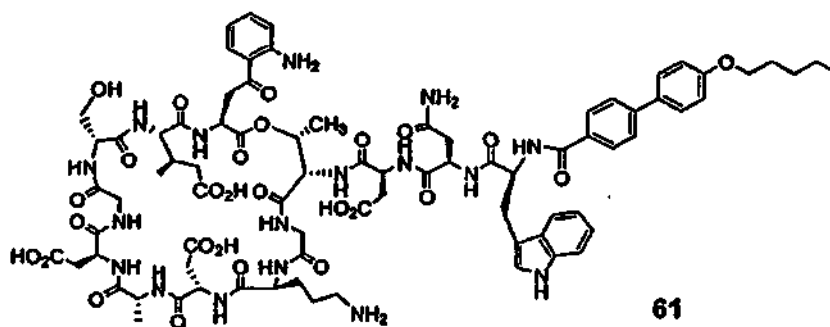
Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



10

Ejemplo de Referencia 5

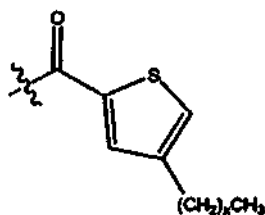
15 Preparación de ácido N-[4'-(pentiloxi) bifeníl-4-carbonil]-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornilil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (61).



20 El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornilil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido 4'-(pentiloxi) bifeníl-4-carboxílico disponible en el mercado en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico. MS m/z 1732,8 (M + H)<sup>+</sup>.

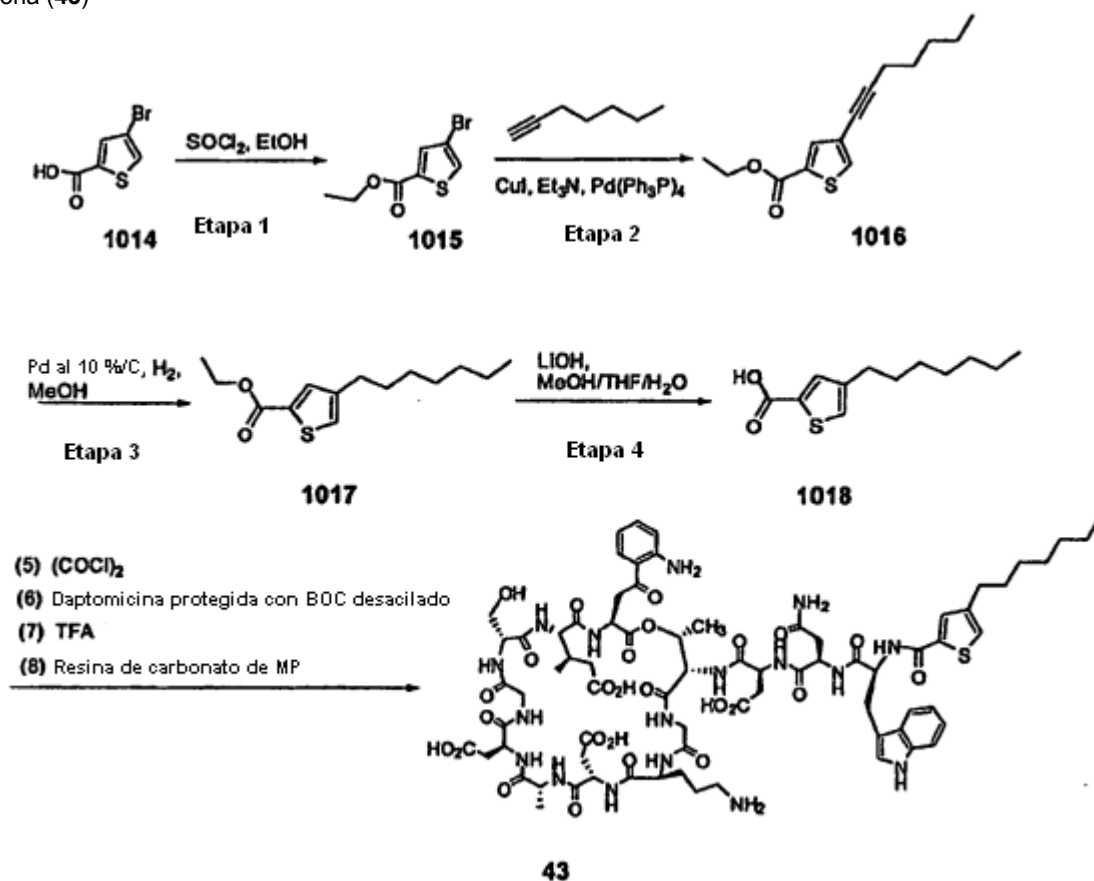
25

Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



## 5 Ejemplo de Referencia 6

Preparación de ácido N-(4-heptiltiofeno-2-carbonil)-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13 $\rightarrow$ 4)-lactona (**43**)



10

Etapa 1: Preparación de 4-bromotiofeno-2-carboxilato de etilo (**1015**)

15

Cloruro de tionilo (8,8 ml, 121 mmol) se añadió lentamente a una solución de ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 24,2 mmol) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 4 horas. La retirada del disolvente y exceso de reactivo al vacío proporciono el producto de 4-bromotiofeno-2-carboxilato de etilo en bruto (**1015**), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 2: Preparación de 4-(hept-1-inil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (**1016**)

25

Una mezcla de reacción del compuesto **1015** (5,64 g, 24,0 mmol), DMF (50 ml), yoduro de cobre (I) (1,37 g, 7,2 mmol), 1-heptino (9,42 ml, 72,0 mmol), trietilamina (6,70 ml, 48,0 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (2,77 g, 2,4 mmol) se agitó a 65 °C durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Metil *tert*-butil éter (300 ml) se añadió a la mezcla de reacción y el precipitado se retiró por filtración. La solución orgánica transparente se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El aceite de color marrón en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con EtOAc al 0 %  $\rightarrow$  5 % en hexano) para proporcionar 4-(hept-1-inil) tiofeno-2-carboxilato de etilo (**1016**, 5,89 g) en forma de un aceite de color marrón. RMN

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,89 (t, 3H), 1,28-1,45 (m, 7H), 1,52-1,62 (m, 2H), 2,36 (t, 12,4 Hz, 2H), 4,33 (c, 2H), 7,48 (s, 1 H), 7,72 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de 4-heptiltiofeno-2-carboxilato de etilo (**1017**)

5 Se añadió paladio al 5 % sobre carbono (2,52 g) a una solución del compuesto 1016 (5,94 g, 23,7 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm o 101 kPa) durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la solución transparente se concentró al vacío para dar 4-heptiltiofeno-2-carboxilato de etilo (1017, 4,80 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación  
10 adicional.  $R_f$  = 0,78 (EtOAc al 10 % en Hexano) .

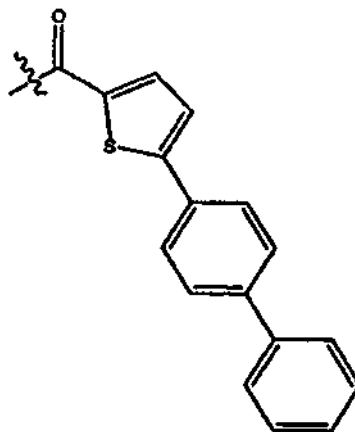
Etapa 4: Preparación de ácido 4-heptiltiofeno-2-carboxílico (**1018**)

15 Una solución de hidrato de hidróxido de litio (1,20 g, 28,3 mmol) en agua (50 ml) se añadió a una solución del compuesto 1017 (2,4 g, 9,4 mmol) en THF (50 ml) y metanol (30 ml) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la retirada del disolvente orgánico, la solución acuosa se acidificó a pH 4,0 con solución de ácido clorhídrico 6 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró para dar ácido 4-heptiltiofeno-2-carboxílico (1018, 2,1 g) que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.  $R_f$  = 0,03 (EtOAc al 10 % en hexano).

20 Etapas 5-8: Preparación de ácido N-(4-heptiltiofeno-2-carbonil)-L-triptofil-D-asparagin-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (**43**)

25 El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-anoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido 4-heptiltiofeno-2-carboxílico (compuesto 1018) en lugar de ácido  
30 (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico. MS  $m/z$  1674,7 (M + H) $^+$ .

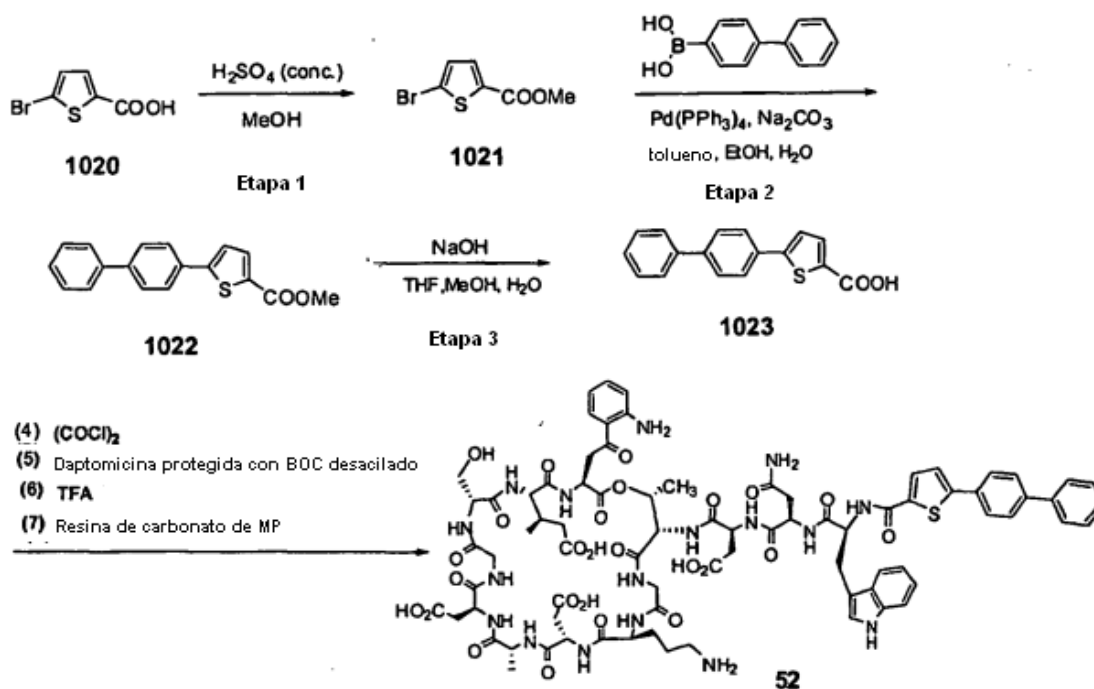
Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



35 Ejemplo de Referencia 7

Preparación de ácido N-[5-(bifenil-4-il)tiofeno-2-carbonil]-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ , 2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (**52**)

40



Etapa 1: Preparación de 5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (**1021**).

- 5  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (3 ml) se añadió a una solución de ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 2,42 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (60 ml), se lavó con carbonato sódico saturado (60 ml), y cloruro sódico saturado (40 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se concentró para dar el compuesto 1021 (4,8 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3,90 (s, 3H), 7,09-7,10 (d, 1 H), 7,57-7,58 (d, 1H).

Etapa 2: Preparación de 5-(bifenil-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (**1022**)

- 15 Una mezcla del compuesto 1021 (5,0 g, 22,6 mmol), ácido bifenil-4-ilborónico (5,4 g, 27,1 mmol), carbonato sódico (5,9 g, 56,5 mmol), tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (2,65 g, 2,3 mmol), tolueno (200 ml), etanol (100 ml) y agua (50 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 5 % en hexano) para dar el compuesto 1022 (5,0 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3,92 (s, 3H), 7,32-7,49 (m, 4H), 7,62-7,80 (m, 7H).

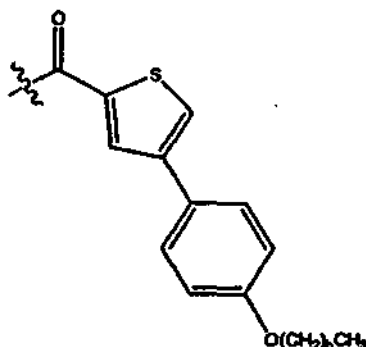
Etapa 3: Preparación de ácido 5-(bifenil-4-il)tiofeno-2-carboxílico (**1023**)

- 25 Una solución de hidróxido sódico en agua (2 N, 50 ml) se añadió a una suspensión del compuesto 1022 (3,5 g, 11,9 mmol) en THF (50 ml) y metanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y a continuación se concentró hasta aproximadamente 1/10 de su volumen original (15 ml). La solución concentrada se ajustó a pH 2-3 usando solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con una mezcla de DCM y etanol (relación 7:3, 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto 1023 (2,7 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,39-7,41 (d, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,63-7,64 (d, 1H), 7,71-7,85 (m, 7H).

Etapas 4-7: Preparación de ácido N-[5-(bifenil-4-il)tiofeno-2-carbonil]-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (**52**).

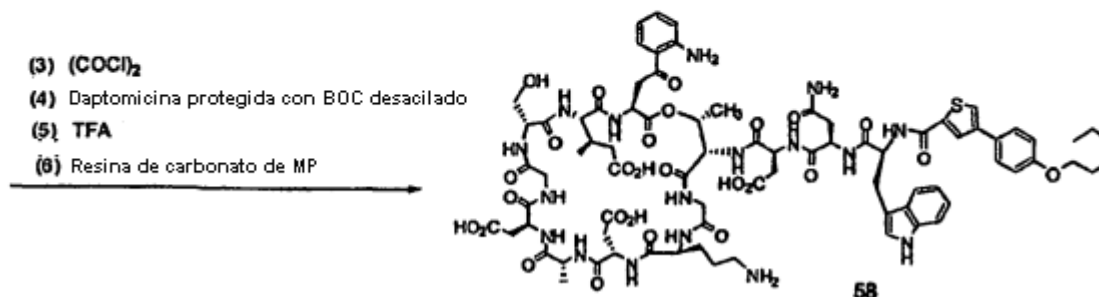
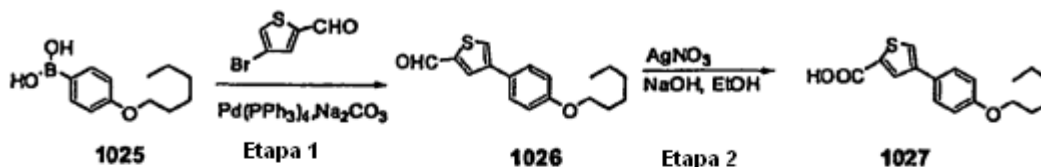
- 35 El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-[1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ , 2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13 $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido 5-(bifenil-4-il) tiofeno-2-carboxílico (compuesto 1023) en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enico. MS  $m/z$  1728,7 (M + H) $^+$ .

Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



### 5 Ejemplo de Referencia 8

Preparación de ácido N-[4-(4-(hexiloxi)fenil)tiofeno-2-carbonil]-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (**58**).



10

Etapa 1: Preparación de 4-(4-(hexiloxi)fenil)tiofeno-2-carbaldehído (**1026**)

Una mezcla de ácido 4-(hexiloxi) fenilborónico disponible en el mercado (25, 5,55 g, 25,0 mmol), 4-bromotiofeno-2-carbaldehído (5,25 g, 27,5 mmol), tetraakis (trifenilfosfina)paladio (0) (0,6 g, 0,13 mmol), tolueno (25 ml), etanol (15 ml) y carbonato sódico acuoso (2 M, 25 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración, el material en bruto se purificó por recristalización en acetato de etilo/ éter de petróleo (1/2, v/v) para proporcionar el compuesto **1026** (3,8 g).

Etapa 2: Preparación de ácido 4-(4-(hexiloxi)fenil)tiofeno-2-carboxílico (**1027**)

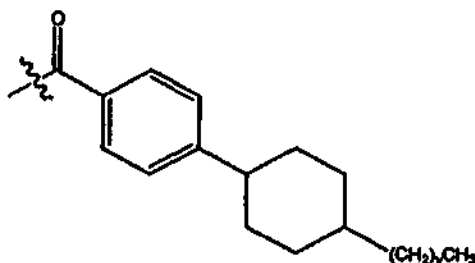
Una mezcla de nitrato de plata (4,07 g, 24 mmol), compuesto **1026** (1,73 g, 6 mmol), etanol (30 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 48 ml) se agitó a 40 °C durante 3 horas y después se diluyó con agua (150 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 300 ml) y se acidificó a pH 1 con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para producir el compuesto **1027** (1,5 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,87 (m, 3H), 1,31-1,30 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,05 (s, 2H), 13,19 (s, 1H). MS m/z =303 [M-H]<sup>-</sup>.

Etapas 3-6: Preparación de ácido N-[4-(4-(hexiloxi) fenil) tiofeno-2-carbonil]-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (**58**).



5 El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido 4-(4-(hexiloxi) fenil) tiofeno-2-carboxílico (compuesto 1027) en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico. MS m/z 1752,7 (M + H)<sup>+</sup>.

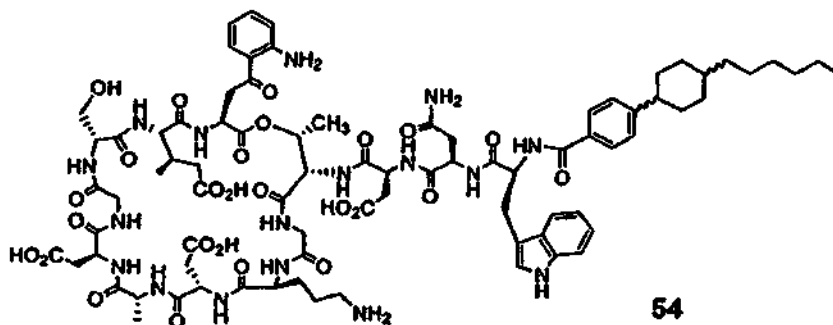
Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



10 Ejemplo de Referencia 9

Preparación de ácido N-[4-(4-hexilciclohexil)benzoil]-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (54).

15

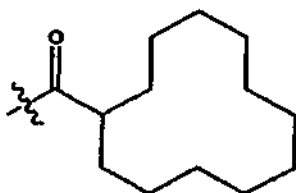


54

20 El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil]}-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido 4-(4-(hexilciclohexil) benzoico disponible en el mercado en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico. MS m/z 1736,8 (M + H)<sup>+</sup>.

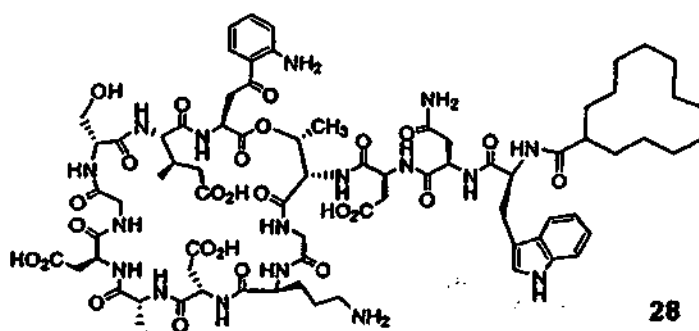
25 Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es

25



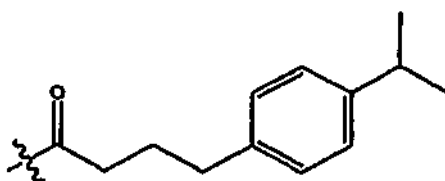
Ejemplo de Referencia 10

30 Preparación de ácido N-ciclododecanocarbonil-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (28).



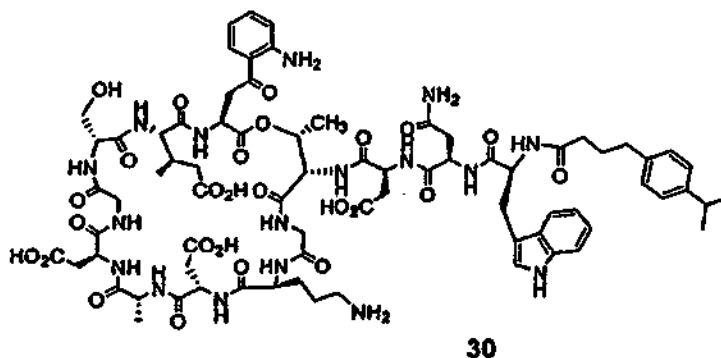
El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido ciclododecanocarboxílico disponible en el mercado en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico. MS m/z 1660,8 (M + H)<sup>+</sup>.

Preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R es



Ejemplo de Referencia 11

- 15 Preparación de ácido N-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ , 2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (**30**).



El compuesto anterior se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en las etapas 3-6 en la preparación de ácido N-{1-[(E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoil] }-L-triptofil-D-asparaginil-L- $\alpha$ -aspartil-L-treonilglicil-L-ornitil-L- $\alpha$ -aspartil-D-alanil-L- $\alpha$ -aspartilglicil-D-seril-(3R)-3-metil-L- $\alpha$ -glutamil-( $\alpha$ S)- $\alpha$ ,2-diamino- $\gamma$ -oxobencenobutanoico (13  $\rightarrow$  4)-lactona (Véase el Ejemplo 1), excepto en que se usó ácido 4-(4-isopropilfenil) butanoico disponible en el mercado en lugar de ácido (E)-3-(4-pentilfenil) but-2-enoico. MS m/z 1654,7 (M + H)<sup>+</sup>.

Se produjeron compuestos adicionales usando procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente en los ejemplos 1-11 a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes disponibles en el mercado. Los ácidos carboxílicos se convirtieron en éster de PFP activado o el cloruro de acilo tal como se indica en la Tabla VI, y a continuación se trató con Daptomicina protegida con BOC desacilado, seguido de retirada del grupo protector.

Tabla VI

Nº del compuesto	método de activación
1	éster de PFP
2	éster de PFP
3	éster de PFP
5	éster de PFP
6	éster de PFP
7	éster de PFP
8	éster de PFP
9	éster de PFP
10	éster de PFP
11	éster de PFP
12	éster de PFP
13	éster de PFP
15	éster de PFP
18	PFP éster y cloruro de acilo
19	PFP éster y cloruro de acilo
20	cloruro de acilo
24	éster de PFP
26	éster de PFP
27	éster de PFP
29	éster de PFP
31	éster de PFP
32	PFP éster y cloruro de acilo
35	cloruro de acilo
36	éster de PFP
37	éster de PFP
38	cloruro de acilo
39	cloruro de acilo
41	éster de PFP
42	éster de PFP
45	éster de PFP
46	éster de PFP
47	éster de PFP
53	PFP éster y cloruro de acilo
54	éster de PFP
59	éster de PFP
60	éster de PFP
62	PFP éster y cloruro de acilo
63	éster de PFP
64	éster de PFP

65	éster de PFP
66	éster de PFP
67	éster de PFP
68	éster de PFP
69	éster de PFP
70	éster de PFP
71	éster de PFP
72	éster de PFP

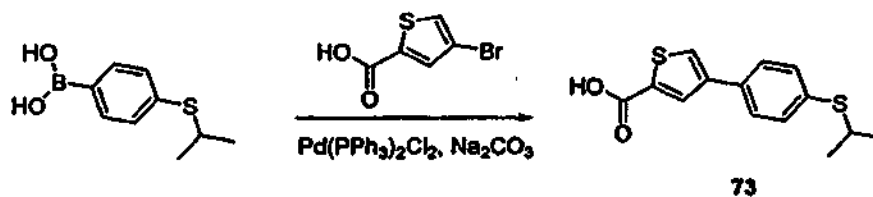
5 Para producir compuestos en los que los ácidos carboxílicos no estaban disponibles en el mercado, los ácidos carboxílicos se produjeron mediante procedimientos que se describen en la literatura o tal como se describe en los ejemplos 12-17 que siguen a continuación. Los ácidos carboxílicos se convirtieron a continuación en el éster activado de PFP, isocianato o el cloruro de acilo tal como se indica en la Tabla VII, a continuación se trató con Daptomicina protegida con BOC desacilado, seguido de la retirada del grupo protector usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en los Ejemplos 1-11.

Tabla VII

Nº del compuesto de ácido carboxílico	Procedimiento Sintético	Método de activación	Nº del Compuesto producido
	Tetrahedron Letters (1999), 40 (12), 2401-2404	éster de PFP	4
81	Ejemplo 17	isocianato	14
82	Ejemplo 18	isocianato	17
78	Ejemplo 15	cloruro de acilo	21
	Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1979), (21), 974-5.	cloruro de acilo	23
	Journal of the American Chemical Society (1926), 48 2385-93	éster de PFP	25
	Patente de Estados Unidos Nº 3716644	cloruro de acilo	40
79	Ejemplo 16	isocianato	51
73	Ejemplo 12	éster de PFP	55
75	Ejemplo 14	éster de PFP	56
74	Ejemplo 13	éster de PFP	57

10

Ejemplo de Referencia 12: Preparación de ácido 4-(4-(isopropiltio)fenil)tiofeno-2-carboxílico (**73**)



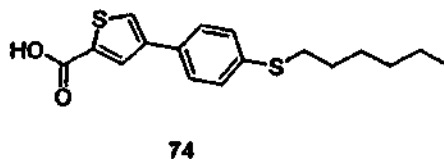
15 Una mezcla de ácido 4-(isopropiltio) fenilborónico disponible en el mercado (735 mg, 3,75 mmol), ácido 4-bromotiofeno-2-carboxílico (776 mg, 3,75 mmol), cloruro de Bis (trifenilfosfina)paladio (II) (131 mg, 0,188 mmol), acetonitrilo (7,5 ml) y carbonato sódico acuoso (1 M, 7,5 ml) se calentó a 150 °C por radiación con microondas (Blotage Intiator™ Sixty, 0-300 W, agitación previa durante 2 minutos) durante 5 minutos en una atmósfera de argón.

20 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase acuosa obtenida se acidificó a continuación con HCl acuoso (3,0 M) a pH 2 y se extrajo con EtOAc (2 x

50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtro y se concentró para proporcionar el compuesto 73 (990 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 13: Preparación de ácido 4-(4-(hexiltio)fenil)tiofeno-2-carboxílico (74)

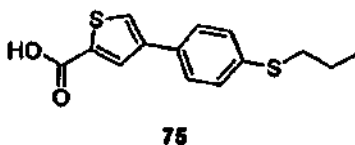
5



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en la preparación del ácido 4-(4-(isopropiltio)fenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 73, ejemplo 12), excepto en que se usó ácido 4-(hexiltio)fenilborónico (Chemical Communications 2003, 1, 138-139) en lugar de ácido 4-(isopropiltio)fenilborónico.

10

Ejemplo de Referencia 14: Preparación de ácido 4-(4-(propiltio)fenil)tiofeno-2-carboxílico (75)

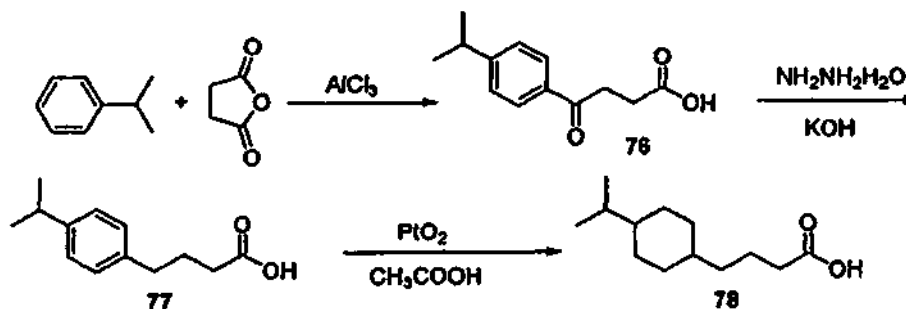


15

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en la preparación del ácido 4-(4-(isopropiltio)fenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 73, ejemplo 12), excepto en que se usó ácido 4-(propiltio)fenilborónico disponible en el mercado en lugar de ácido 4-(isopropiltio)fenilborónico.

20

Ejemplo de Referencia 15: Preparación de ácido 4-(4-isopropilciclohexil)butanoico (78)



Etapa 1: Preparación de ácido 4-(4-isopropilfenil)-4-oxobutanoico (76)

25

A una suspensión de cloruro de aluminio (III) (6,7 g, 50,1 mmol) y anhídrido succínico (2 g, 20 mmol) en 1,2-dicloroetano se añadió Cumeno (2 g, 16,7 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con 20 ml de solución acuosa de HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (4 x 20 cm, elución con éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1) para dar 3,1 g del compuesto 76. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,27-1,29 (d, 6H), 2,80-2,84 (t, 2H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,29-3,33 (t, 2H), 7,32-7,34 (d, 2H), 7,92-7,94 (d, 2H). MS m/z 221 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Etapa 2: Preparación de ácido 4-(4-isopropilfenil)butanoico (77)

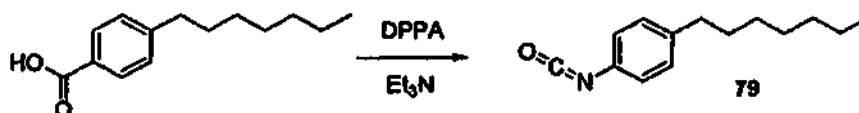
35

Una solución del compuesto 76 (0,5 g, 2,27 mmol) y 2 ml de hidrato de hidrazina al 80 % se agitó a 45 °C durante 1 hora. A la mezcla, se añadió KOH (1 g, 17,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 104-150 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua y se acidificó a pH 2 con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (2 x 15 cm, elución con éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1) para dar 275 mg del compuesto 77. MS m/z 207 (M+H)<sup>+</sup>.

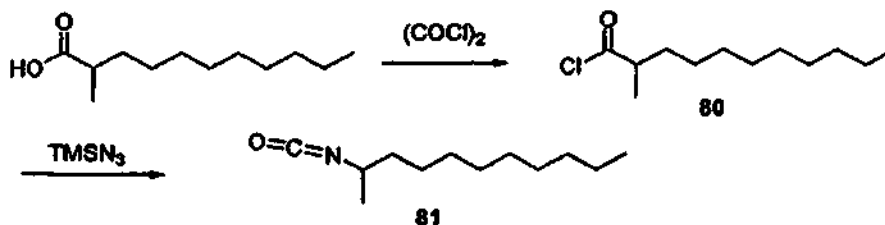
40

Etapa 3: Preparación de ácido 4-(4-isopropilciclohexil)butanoico (**78**)

Una suspensión del compuesto **77** (1,0 g, 4,8 mmol) y 0,1 g de PtO<sub>2</sub> en 50 ml de ácido acético se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (50 psi o 5 MPa) a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de filtrar y retirar por evaporación el disolvente, se obtuvieron 1,1 g de producto en bruto. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS m/z 211 (M-H<sup>+</sup>).

Ejemplo de Referencia 16: Preparación de 1-heptil-4-isocianatobenceno (**79**)

A una solución desgasificada de ácido 4-heptilbenzoico (3,0 g, 13,6 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) y Et<sub>3</sub>N (3 ml, 21,5 mmol), se añadió difenil fosforil azida (2 ml, 9,3 mmol) gota a gota. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida para dar el producto, 1-heptil-4-isocianatobenceno (**79**), en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

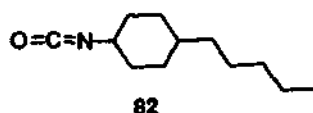
Ejemplo de Referencia 17: Preparación de 2-isocianatoundecano (**81**)

Etapa 1: Síntesis de cloruro de 2-metilundecanoilo (**80**)

A una solución agitada de ácido 2-metilundecanoico (0,40 g, 2,0 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) y una cantidad catalítica de DMF (aproximadamente de 0,02 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,4 ml, 4,6 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo (**80**) se usó en la siguiente etapa.

Etapa 2: Síntesis de 2-isocianatoundecano (**81**)

A una solución agitada de cloruro de 2-metilundecanoilo (2,0 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió azidotrimetilsilano (TMSN<sub>3</sub>) (0,32 ml, 2,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. El exceso de azidotrimetilsilano y disolvente se retiraron a 50 °C al vacío y el residuo resultante (**81**) se usó en la siguiente etapa.

Ejemplo de Referencia 18: Preparación de 1-isocianato-4-pentilciclohexano (**82**)

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en la preparación de 2-isocianatoundecano (compuesto **81**, ejemplo 17), excepto en que se usó ácido 4-pentilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 2-metilundecanoico.

Ejemplo 19: Actividad Biológica *In Vitro*

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se sometieron ensayo para actividad antimicrobiana frente a un grupo de organismos. Los organismos aerobios, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*, se sometieron ensayo por microdilución en caldo de acuerdo con el documento M7-A7 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial

- 5 Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Patrón Aprobado - Séptima Edición. Documento M7-A7 del CLSI [ISBN 1-56238-587-9]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pensilvania 19087-1898 Estados Unidos, 2006) con modificaciones tal como se describe a continuación. Caldo de Mueller Hinton (MHBc) fue complementado con 50 mg/l de calcio (equivalente a los niveles fisiológicos humanos de calcio) y placas de ensayo se incubaron 18-20 horas a 37 °C con aireación (200 rpm).
- 10 En resumen, los compuestos se disolvieron en agua destilada, estéril o una mezcla 50:50 en volumen de dimetilsulfóxido y agua destilada, estéril dependiendo de la solubilidad del compuesto y se diluyeron hasta la concentración final (0,03 µg/ml-32 µg/ml) en medios de crecimiento microbiano, MHBc. En todos los casos, la concentración final de dimetilsulfóxido incubado con células es menor que o inferior a un 1 %. Para cálculos de concentración inhibitoria mínima (MIC), diluciones 2 veces de compuestos se añadieron a pocillos de una placa de microtitulación que contenían  $5 \times 10^5$  bacterias en un volumen final de 100 µl de medios. Después de la incubación, (18-20 horas a 37 °C con aireación a 200 rpm) se confirmó el crecimiento visualmente colocando las placas sobre un aparato de visualización (de pie con un espejo por debajo) y a continuación se midió la densidad óptica (DO<sub>600</sub>) usando un lector de placas SpectraMax 340PC<sup>384</sup>. El crecimiento se definió como la turbidez que se podría detectar a simple vista o consiguiendo una DO<sub>600</sub> mínima de 0,1. Los valores de MIC (in µg/ml) se definieron como la concentración más baja que no produce turbidez visible.
- 15 Los valores de MIC, para *Clostridium difficile* anaerobio se determinaron en R. M. Alden (RMA) Research Laboratory (Culver City, CA) mediante el método de dilución de agar de acuerdo con el documento M11-A7 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Patrón Aprobado - Séptima Edición. Documento M11-A7 del CLSI [ISBN 1-56238-626-3]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pensilvania 19087-1898 Estados Unidos, 2007). El agar usado durante el ensayo se preparó para que contuviera 50 mg/l de Ca<sup>++</sup> mediante la preparación de caldo de Brucella con concentración de ión Ca<sup>++</sup> libre determinada usando un electrodo de calcio, y añadiendo 3,9 ml/l de 10 mg/ml de solución de CaCl<sub>2</sub> y a continuación agar al 1,5 %, además, el medio se complementó con Vitamina K<sub>1</sub>, hemina y sangre de oveja lacada al 5 %.
- 20 Las cepas de *C. difficile* se recuperaron a partir de muestras fecales positivas en toxinas recogidas de 2006 a 2008. Éstas se almacenaron a -70 °C en leche desnatada al 20 % en la colección de cultivos de RMA. Las cepas se retiraron del congelador y se transfirieron al menos dos veces en agar complementado con sangre de Brucella antes de someter a ensayo. Como controles se usaron *C. difficile* (Nº de registro 700057 de la ATCC) y *Staphylococcus aureus* (Nº de registro 29213 de la ATCC).
- 25 Diluciones dos veces en serie de los compuestos se prepararon en el día del ensayo, y se añadieron a profundidades de agar fundido, se mezcló, y se vertió en placas de Petri. Después de la solidificación, las placas se secaron en la incubadora durante 30 minutos.
- 30 El inóculo se preparó en la cámara anaerobia a partir de cultivos de 48 horas mediante la preparación de suspensiones de igual turbidez a la del patrón de McFarland 0,5 en caldo de Brucella, y se administra en los pocillos de la cabeza del replicador de Steer. El replicador se retiró de la cámara para la inoculación de las placas que contenían el fármaco en el banco en condiciones ambientales. Las placas de control sin fármaco se marcaron antes y después de cada serie de fármacos para someter a ensayo la viabilidad.
- 35 Las placas se transfirieron de nuevo a la cámara anaerobia y se incubaron a 37 °C durante 48 horas. Éstas se retiraron de la cámara y se examinaron para el crecimiento. La MIC fue la concentración del fármaco que inhibía el crecimiento o que reducía el crecimiento en comparación con la placa de control sin fármaco, de acuerdo con las directrices del CLSI.
- 40 Las placas se transfirieron de nuevo a la cámara anaerobia y se incubaron a 37 °C durante 48 horas. Éstas se retiraron de la cámara y se examinaron para el crecimiento. La MIC fue la concentración del fármaco que inhibía el crecimiento o que reducía el crecimiento en comparación con la placa de control sin fármaco, de acuerdo con las directrices del CLSI.
- 45 Los valores de MIC de compuestos representativos de la presente invención se indican en la Tabla VIII. Los valores de *C. difficile* se representan como una MIC<sub>90</sub> en la que un 90 % o 27 de los 30 aislados sometidos a ensayo, tenía esta MIC (mg/ml) o inferior.

Tabla VIII. Actividad Biológica de Compuestos de Fórmula I

Nº de Comp	Nº de Lote	MIC <sub>90</sub> <i>C. diff</i>	MIC <sub>50</sub> <i>C. diff</i> Nap-1	MIC <sub>90</sub> <i>C. diff</i> Nap-1	Sa 42	Sa 399	Sa 278	Efm 14	Efm 384	Efs 201	Efs 312
Dapto-micina	n/d	2			0,5	0,5	8	4	> 32	2	> 32
48	1	2									
	2	2			1	1	2	2	32	1	> 32
	3				0,25	0,25	4	ND	ND	1	32

49	1	1									
	2				0,063	0,063	1	0,25	4	0,125	8
	3										
	4				0,25	0,25	1	0,5	4	0,25	4
	5				0,25	0,25	1	0,5	4	0,25	4
	6				0,25	0,5	1	0,5	4	0,5	4
	7	0,5									
	8	0,5									
	9				0,275						
50	2	0,5	0,25	0,50	0,25	0,5	1	1	4	0,25	4

Los valores de la MIC de compuestos de referencia representativos se indican en la Tabla IX.

Tabla IX. Actividad Biológica de Compuestos de Fórmula I

Nº de Comp	Nº de Lote	MIC <sub>90</sub> C. diff	MIC <sub>50</sub> C. diff Nap-1	MIC <sub>90</sub> C. diff Nap-1	Sa 42	Sa 399	Sa 278	Efm 14	Efm 384	Efs 201	Efs 312
Daptomicina	n/d	2			0,5	0,5	8	4	> 32	2	> 32
1	1				8	2	> 32	32	> 32	32	> 32
2	2	4			2	0,5	8	2	> 32	2	32
3	2				0,5	1	1	1	4	0,5	32
4	1				2	2	4	2	8	2	32
	2				0,25	0,5	0,5	0,5	4	0,5	16
6	2	8			0,5	0,5	2	0,5	8	0,6	8
6	2	16			1	0,25	2	0,5	4	0,25	4
7	1	16			1	0,5	2	0,5	4	0,25	4
8	1				0,5	0,5	4	4	32	4	> 32
	2	8			2	2	> 32	16	> 32	16	> 32
9	1				0,5	0,5	8	4	32	4	> 32
10	1	1			0,25	0,25	1	1	4	0,13	> 32
11	1	1			0,125	0,25	0,5	1	4	1	16
12	1				4	2	8	8	> 32	16	32
13	1				2	1	32	16	> 32	16	> 32
14 isómero I	1	1,0			0,25	0,5	1	0,5	8	1	32
14 isómero II	1	2			0,25	0,25	1	0,25	8	0,5	16
15	1				2	2	16	8	> 32	8	> 32
16	1	1			0,5	0,5	8	1	32	1	16
	5	0,5			0,5	1	8	2	16	2	> 32
17	1	1			0,25	0,25	0,25	1	16	1	> 32
18	1				2	1	4	2	8	2	32
	2	0,5			0,5	1	2	ND	ND	0,5	16



ES 2 442 167 T3

19	1				1	2	4	2	4	1	8
	2				1	0,5	2	2	8	1	16
	2				0,25	0,5	0,5	0,25	1	0,125	4
	3	0,250			0,125	0,125	0,5	ND	ND	0,125	2
20	1				0,5	2	8	ND	ND	0,5	4
21	1				0,063	1	2	ND	ND	0,25	32
22	1				1	1	2	1	4	1	8
	2				2	2	2	4	16		
	3	1			1	0,50	4	1	16	1	32
	4				0,25	0,5	1	1	4	0,5	8
23	1	0,5			0,50	0,5	1	0,5	4	0,5	4
24	1	4			1	1	8	4	32	2	> 32
25	1	1			0,5	0,5	1	1	8	0,5	16
26	1	2			1	0,5	2	2	16	1	> 32
27 isómero I	1	2			2	2	8	4	32	2	32
27 isómero II	1	1			1	0,5	2	1	4	0,5	32
28	1	4			1	1	4	4	32	4	> 32
	2				0,5	0,5	8	2	32		
29	1	16			8	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
30	1	8			2	1	32	16	> 32	8	> 32
	2				0,5	0,5	32	8	> 32	8	> 32
31	1				4	4	> 32	16	> 32	16	> 32
32	1	4			1	1	4	4	32	2	> 32
	2				0,125	0,063	1	1	8	0,5	32
33	1										
	2	1			0,25	0,125	1	0,5	4	0,5	8
	4				ND	ND	0,125	0,063	2	0,125	2
33	6	0,5									
	8	0,5									
34	1				0,125	0,125	0,5	0,5	2	0,5	4
	2	1			0,5	0,5	1	2	4	1	8
	3				0,5	0,5	0,25	1	4	0,5	4
35	1	2			0,5	0,5	4,00	2	32	1,0	> 32
36	1	0,5			0,25	0,25	1,00	0,5	4	0,5	4
37	1	1			0,25	ND	0,25	0,5	2	0,5	2
38	1	1			0,25	0,5	0,50	0,5	1	0,5	0,5
39	1	16			1,00	0,600	2,00	2,0	2	0,5	2
40	1	32			4,00	4,000	16,00	32,0	32	4,0	8
41	1	4			4	2	2	8	> 32	4	> 32
42	1	0,5			0,5	1	4	2	8	1	ND

ES 2 442 167 T3

43	2	2									
	3	2			0,125	0,5	1	1	16	1	32
44	1	8,00			4	4	4	16	> 32	8	> 32
45 isómero I	1	32			8	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
45 isómero II	1	8			4	4	> 32	32	> 32	32	> 32
46	1				32	16	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	1	16			16	32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
47	1	8			16	ND-	> 32	> 32	> 32	32	> 32
	1				32	16	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
51	1	0,5			0,125	0,125	1	0,5	4	0,25	8
52	1	2			0,25	0,25	0,5	1	4	0,5	8
	2				0,25	0,25	0,5	0,5	4	0,5	16
53 Isómero I	1	1			0,25	0,125	0,25	0,25	2	0,13	2
	2				0,063	0,125	0,5	0,25	1	0,063	2
53 Isómero II	1	1			0,5	1	2	1	4	1	4
54 Isómero I	1	4			0,125	0,25	0,125	0,5	0,5	0,25	0,5
	2				0,125	0,063	ND	0,25	0,25	0,063	0,25
54 Isómero II	1	4			1	1	2	1	2	2	2
II											
55	1				0,5	0,25	4	2	8	2	> 32
56	1				2	2	8	8	32	8	> 32
57	1				1	1	2	2	4	1	8
	2	8			8	4	4	16	16	4	> 32
58	1				0,125	0,25	0,5	0,5	1	0,25	2
58	2	4			0,5	0,5	1	1	2	0,5	8
	2				1	1	1	2	4	1	8
	3				0,063	0,125	0,5	ND	ND	0,25	1
59	1	4			0,5	0,5	4	4	32	4	> 32
60	1				1	4	8	4	16	4	> 32
61	1	2			0,25	0,25	1	0,5	2	0,25	4
	2				0,063	0,063	0,25	ND	1	0,125	4
62	1	2			0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,25	2
	2				0,125	2	0,5	ND	ND	0,25	4
63	1	2			0,25	0,25	0,25	1	1	0,5	4
64	1	1			0,125	0,25	0,5	1	4	0,5	16
65	3				2	2	16	8	> 32	8	> 32
66	1	8			8	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
67	1	4			0,5	4	4	8	> 32	4	> 32
68	1	16			4	ND	32	16	> 32	16	> 32

ES 2 442 167 T3

69	1	2			0,125	0,125	0,125	0,5	4	0,5	32
70	1	16			8	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
71	1	16			2	2	32	16	> 32	8	> 32
72	1	32			> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32

en la que  
las bacterias aerobias:

Nº de la cepa	Especies	Nº de la ATCC	Descripción de la cepa
SAU.42	<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	Cepa de referencia del CLSI para ensayo de MIC de microdilución en caldo obtenido de la ATCC
SAU.399	<i>Staphylococcus aureus</i>	43300	Meticilina y Aislado Clínico Resistente de Oxacilina del CLSI obtenido de la ATCC
SAU.278	<i>Staphylococcus aureus</i>	n/d	Mutante resistente a daptomicina (D10) – mutante de pases en serie líquido derivado del <i>S.aureus</i> 42 precursor
EFM.14	<i>Enterococcus faecium</i>	6569	Organismo de ensayo de la FDA en ensayo de AOAC para la actividad obtenido de la ATCC
EFM.384	<i>Enterococcus faecium</i>	n/d	Mutante resistente a daptomicina (14-A) - mutante de pases en serie líquido derivado del <i>E.faecium</i> 14 precursor
EFS.201	<i>Enterococcus faecalis</i>	49452	Cepa de control de calidad para productos de API obtenidos de la ATCC
EFS.312	<i>Enterococcus faecalis C. difficile</i>	n/d	Mutante resistente a daptomicina (EFA) - mutante de pases en serie líquido derivado del <i>E.faecalis</i> 201 precursor

5

Bacterias aerobias recuperadas de muestras fecales con toxinas positivas:

Nº de RMA	Especies
11001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
14001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11027-P1	<i>Clostridium difficile</i>
14043-P1	<i>Clostridium difficile</i>
13027-P1	<i>Clostridium difficile</i>
16001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1002-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1003-P1	<i>Clostridium difficile</i>
2001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
5001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
9001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
9002-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11035-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11037-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11038-P1	<i>Clostridium difficile</i>

14044-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1004-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1006-P1	<i>Clostridium difficile</i>
2002-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1302-P1	<i>Clostridium difficile</i>
13030-P1	<i>Clostridium difficile</i>
14045-P1	<i>Clostridium difficile</i>
67001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
25001-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11041-P1	<i>Clostridium difficile</i>
11042-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1007-P1	<i>Clostridium difficile</i>
1008-P1	<i>Clostridium difficile</i>
Cepa de <i>Clostridium difficile</i> de tipo NAP1 recuperada de muestras fecales con toxinas positivas N° RMA 19139 REA B1, RMA se refiere a RM Alden Labs, Santa Monica, California.	

Ejemplo 20. Actividad biológica *In Vivo*

- 5 Hámsters dorados sirios se trataron previamente con 10 mg/kg de clindamicina por vía subcutánea 24 horas antes de la estimulación bacteriana. Un inóculo de 20 esporas de *C. difficile* (N° de registro 43596 de la ATCC) en solución salina estéril se administró por vía oral. El tratamiento se inició 4 horas después de la inoculación con dH<sub>2</sub>O, metronidazol (MET), vancomicina (VAN), o un compuesto de la presente invención. Los regímenes de dosificación oral para VAN y compuestos de Fórmula I fue de 0,5 mg/kg una vez al día durante 5 días. MET se administró a 70 mg/kg tres veces al día durante 5 días. CDAD fue confirmado como la causa de la muerte mediante observaciones de la necropsia, que incluían alteraciones en la humedad real y/o cecales macroscópicas. El % de protección proporcionado por cada terapia sometida a ensayo se calculó a 1 y 21 días después de la dosificación. El porcentaje medio del valor de protección de compuestos representativos de la presente invención y compuestos de referencia se indican en la Tabla X.

15

Tabla X. Valores de Protección Media *In Vivo*

N° del Compuesto	% de Protección Media		Estudio n	Hámster n
	1 Día Después de la Dosificación	21 Días Después de la Dosificación		
dH <sub>2</sub> O	0	0	6	30
16	100	85	2	13
22	85	38	2	13
43	100	60	1	5
34	85	38	2	13
33	85	69	2	13
49	100	100	1	8
28	100	100	1	8
52	100	88	1	8
53	13	0	1	8
54	0	0	2	16

Metronidazol	100	0	2	10
Vancomicina	90	62	3	21

Hámsters de control infectados con *C. difficile* (n = 30), dosificados con agua estéril, todos murieron a las 48 horas de la inoculación. Los tratamientos con MET (n = 10) o VAN (n = 21) consiguieron protecciones en %, respectivamente, de un 100 % o un 90 % en el 1 día después de la dosificación, y un 0 % o un 62 % a los 21 días después de la dosificación. Los compuestos de la presente invención proporcionaron protecciones en % tan elevadas como un 100 % tanto en el día 1, en el día 21 después de la dosificación.

Se cree que compuestos con un parecido estructural a los que se ha hecho referencia en la presente invención se desvelan en la Patente EP N° 0095295 ('295), y en las Patentes de Estados Unidos N° Re. 32, N° 310, N° 7.335.725 ('725) y N° 6.911.525 ('525). Véase, por ejemplo, el compuesto 39 en el presente documento, o que se describe en '295 (Ejemplo 73). Sin embargo, estos compuestos conocidos anteriormente demostraron una actividad significativamente inferior frente a bacterias gram positivas, tales como *C. difficile* y otras diversas cepas bacterianas, incluyendo las que son resistentes a la daptomicina. Por ejemplo, se cree que el compuesto 39 de la patente '295 es el único compuesto conocido anteriormente representa un parecido estructural con los compuestos 32 y 33 y los compuestos 32 y 33 presentan propiedades inesperadas y mejores frente a *C. difficile* tal como se muestra en la Tabla IX. Los valores de MIC<sub>90</sub> para los compuestos 32 y 33 frente a *C. difficile* son 4 y como máximo 1, mientras que la MIC<sub>90</sub> para el compuesto 39 es 16. Además, los compuestos 32 y 33 muestran mejores propiedades sobre otras cepas de bacterias gram-positivas diversas, que incluyen las que son resistentes a la daptomicina.

Además en un aspecto adicional, tal como se muestra en la Tabla XI, los análisis de datos comparativos de los compuestos 48 a 50 de la presente invención con los compuestos conocidos 111 y 112 tal como se describe en '725 y '525 revelan que los compuestos 48 a 50 presentan una actividad superior e inesperada frente a bacterias gram positivas, incluyendo las que son resistentes a la daptomicina. Por ejemplo, los compuestos 49 y 50 tienen valores de MIC como máximo de 0,3 frente al Sa42 mientras que los valores de MIC para los compuestos 111 y 112 son como máximo 1,0 y 0,5 respectivamente. Además, el compuesto 49 muestra una actividad mayor e inesperada en conjunto frente a la Sa399, Sa278, Efm14, Efm384, Efs201, y Efs 312 cuando se compara con 111.

Tabla XI: Comparación de Datos de los Compuestos 48 a 50 con 111 y 112 de '725 y '525

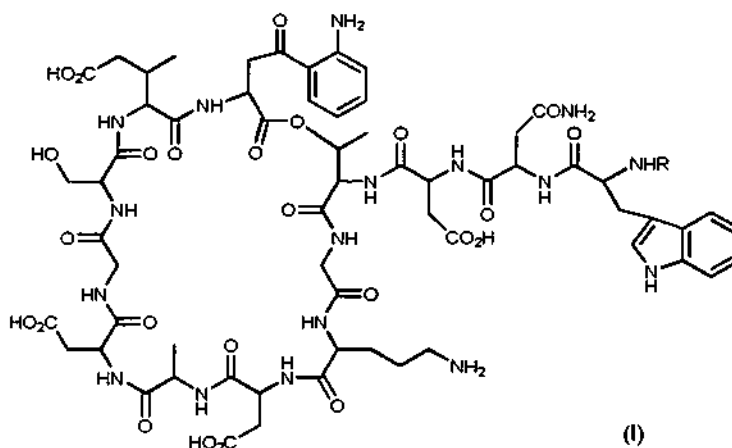
N° del Compuesto	N° de Lote	MIC <sub>90</sub> <i>C. diff</i>	Sa42	Sa399	Sa278	Efm14	Efm384	Efs201	Efs312
Daptomicina	n/d	2	0,5	0,5	8	4	> 32	2	> 32
1	1		8	2	> 32	32	> 32	32	> 32
48	1	2							
	2	2	1	1	2	2	32	1	> 32
	3		0,25	0,25	4	ND	ND	1	32
49	1	1							
	2		0,063	0,063	1	0,25	4	0,125	8
	3								
	4		0,25	0,25	1	0,5	4	0,25	4
	5		0,25	0,25	1	0,5	4	0,25	4
	6		0,25	0,5	1	0,5	4	0,5	4
	7	0,5							
	8	0,5							
	9		0,275						
50	2	0,5	0,25	0,5	1	1	4	0,25	4
111 de '725 y '525		ND	0,781 1,0	0,39	6,25	3,13	12,5	1,56	50
112 de '725 y '525		ND	0,5 0,39	0,39	1,56	0,39	1,56	< 0,1	6,25

Por lo tanto, se cree que los compuestos que se han mencionado anteriormente que se desvelan en la técnica anterior son completamente diferentes a los compuestos de la presente invención, que son nuevos y activos frente a bacterias gram-positivas, muestran mayor actividad frente a *Clostridium difficile* y/o muestran una actividad inesperada frente a bacterias que son resistentes a la daptomicina.

5

REIVINDICACIONES

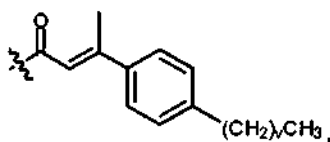
1. Un compuesto de Fórmula (I)



5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R es

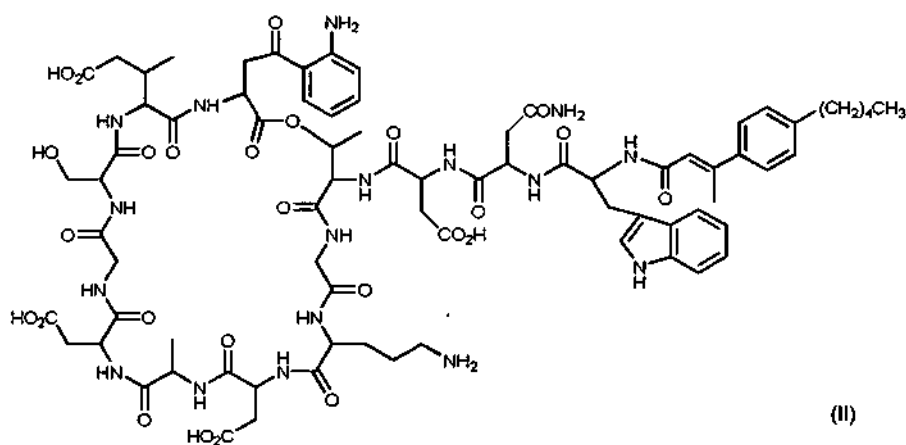


10

y v es un número entero de 3 a 7.

2. Un compuesto de Fórmula (II)

15



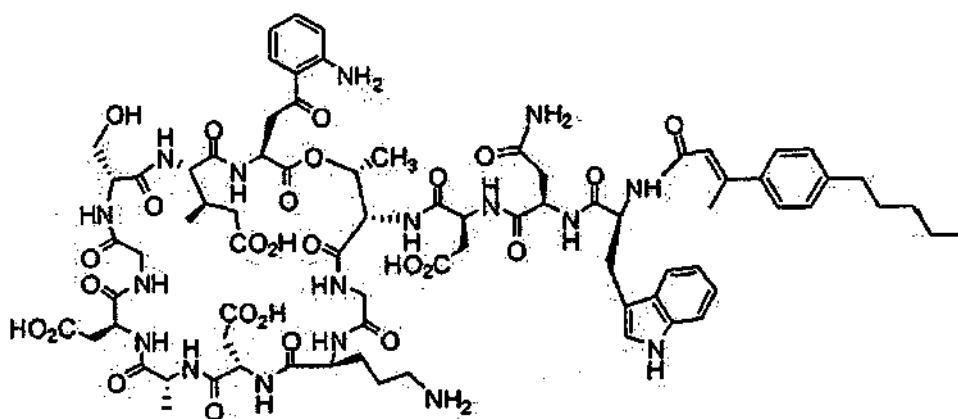
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un ser humano o en un sujeto animal.

5. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el sujeto es un ser humano.

6. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la infección bacteriana está causada por una bacteria gram-positiva.
7. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde la bacteria es una cepa de *Clostridium difficile*.
8. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cepa de *Clostridium difficile* es una cepa de *Clostridium difficile* de tipo Nap1.
9. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en donde la bacteria es una bacteria resistente a antibióticos.
10. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la bacteria resistente a antibióticos es *Staphylococcus aureus* resistente a daptomicina, *Enterococcus faecium* resistente a daptomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a daptomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, o una mezcla de bacterias que comprenden al menos una de las bacterias resistentes a antibióticos.
11. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la bacteria resistente a antibióticos es resistente a vancomicina, meticilina, antibióticos glicopeptídicos, penicilina o daptomicina.
12. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde la infección bacteriana es la Enfermedad Asociada a *Clostridium Difficile* (CDAD).
13. La composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la Enfermedad Asociada a *Clostridium Difficile* surge de o se agrava por una infección por *Clostridium difficile* de tipo Nap1.
14. Un método para tratar o prevenir una infección bacteriana que comprende administrar a un cultivo celular o a un sujeto vegetal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 3.
15. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un ser humano o en un sujeto animal.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.