

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 252**

51 Int. Cl.:

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 309/40 (2006.01)

C07D 498/12 (2006.01)

C07D 213/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2008 PCT/US2008/076731**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2009 WO09075923**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008 E 08859833 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2203435**

54 Título: **Macrólidos de biarilo con puente en 6,11**

30 Prioridad:

09.05.2008 US 51875 08.09.2008 US 95111
09.05.2008 US 51857 27.06.2008 US 76208
09.05.2008 US 51862 27.06.2008 US 76213
08.09.2008 US 95100 17.09.2007 US 973017 P
18.09.2007 US 973201 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2018

73 Titular/es:

ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
500 Arsenal Street
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

KIM, IN, JONG;
LIU, TONGZHU;
LONG, JIANG;
WANG, GUOQIANG;
QIU, YAO-LING;
KIM, HEEJIN;
WANG, YANCHUN;
PHAN, LY, TAM y
OR, YAT, SUN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 691 252 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

Macrólidos de biarilo con puente en 6,11

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos macrólidos semisintéticos que tienen actividad antibacteriana y son útiles en el tratamiento y la prevención de infecciones bacterianas. Más particularmente, la invención se refiere a derivados de macrólidos que contienen un resto biarilo en un sistema de macrólido con puente en 6,11, a composiciones que comprenden tales compuestos, a métodos para el uso de los mismos, y a procesos mediante los cuales preparar tales compuestos.

Antecedentes de la invención

15 El espectro de actividad de los macrólidos, que incluye la eritromicina, abarca la mayoría de las especies bacterianas responsables de las infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores. Los macrólidos de anillo de 14 miembros son bien conocidos por su eficacia global, por su seguridad y por su ausencia de efectos secundarios graves. La eritromicina, sin embargo, se degrada rápidamente en productos inactivos en el medio ácido del estómago, dando como resultado una baja biodisponibilidad y efectos secundarios gastrointestinales. La mejora de la farmacocinética de la eritromicina se ha logrado mediante la síntesis de derivados más estables en ácido, por ejemplo, roxitromicina, claritromicina y el macrólido de anillo de 15 miembros azitromicina. Sin embargo, todos estos fármacos, incluyendo los macrólidos de anillo de 16 miembros, presentan varias desventajas. Son inactivos frente a estreptococos resistentes a MLS_B (MLS_B= macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del tipo B) y con excepción de azitromicina, débilmente activos frente a *Haemophilus influenzae*. Además, la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la eritromicina ha aumentado significativamente en los últimos años (del 5 % a más del 40 %). Hay un alto porcentaje de resistencia cruzada a la penicilina entre estos aislados, con una propagación epidémica mundial del 10-40 % en algunas zonas.

30 Hay, por lo tanto, una clara necesidad de nuevos macrólidos que superen el problema de la resistencia de los neumococos, que tengan buenas propiedades farmacocinéticas y estabilidad frente a ácidos mientras continúan siendo activos frente a *H. influenzae*.

Actualmente hay nuevas necesidades médicas debido a la creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirida en la comunidad (CA-MRSA, del inglés *community acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) en infecciones cutáneas y de tejidos blandos, así como de MRSA adquirido nosocomialmente. El MRSA es un tipo particular de bacterias que ha desarrollado resistencia a muchos antibióticos, incluyendo la meticilina, lo que las hace difíciles de tratar. Previamente, la infección por MRSA era un problema principalmente para pacientes tratados en hospitales. En la actualidad, se está viendo MRSA en la comunidad general, lo que crea una tremenda necesidad por nuevos antibióticos con un perfil de seguridad mejorado y una administración más conveniente para su uso en hospitales, así como en entornos comunitarios. El creciente problema de la resistencia bacteriana a muchos medicamentos existentes también requiere el desarrollo de nuevos antibióticos para luchar en la batalla.

45 Los antibióticos macrólidos actuales, incluyendo la eritromicina A, claritromicina y azitromicina se han usado satisfactoriamente en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, de la piel y de los tejidos blandos. Los macrólidos generalmente son seguros y se toleran bien. Sin embargo, el uso clínico prolongado de macrólidos ha dado como resultado la rápida aparición de estafilococos, estreptococos y enterococos resistentes a macrólidos. Los antibióticos macrólidos actuales no son activos frente a la mayoría de los aislados de MRSA.

50 El documento WO2005/061525 desvela derivados macrocíclicos para el tratamiento de infecciones bacterianas. La actividad de mejora de macrólidos frente a aislados de MRSA son el foco de la presente invención, además de mejorar las actividades de *Haemophilus influenzae*.

55 Estos nuevos macrólidos serán candidatos ideales para el desarrollo de fármacos para infecciones cutáneas y de tejidos blandos y para infecciones de las vías respiratorias superiores ("IVRS") e infecciones de las vías respiratorias inferiores ("IVRI").

Sumario de la invención

60 La presente invención proporciona compuestos macrólidos de anillo puenteado de 14 miembros o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen restos biarilo que muestran una CIM y/o propiedades farmacocinéticas mejoradas. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden los compuestos de la presente invención, para su administración a un sujeto que necesite tratamiento antibiótico. La invención también se refiere a medios para tratar una infección bacteriana en un sujeto mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención. La invención incluye además procesos mediante los que se preparan los compuestos de la presente

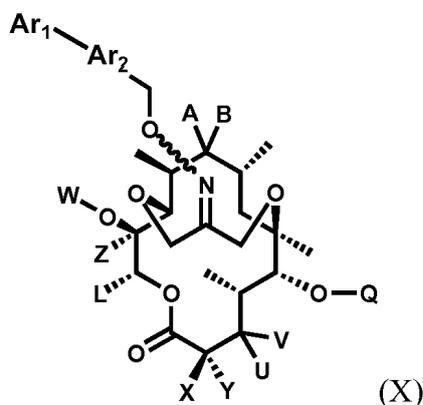
invención.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (X), como se define en la reivindicación 1. (a)

5 En otra realización de la presente invención, se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Otra realización más de la invención son medios para el tratamiento de infecciones bacterianas en un sujeto que necesite tal tratamiento con dichas composiciones farmacéuticas. Se desvelan los
10 vehículos y las formulaciones adecuadas de los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

15 Una primera realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (X), como se define en la reivindicación 1 o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo.



en donde:

20 Ar₁ se selecciona entre amino tiazol, amino pirazol, isoxazol, amino isoxazol, oxadiazol, amino oxadiazol, amino oxazol, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, amino triazol o amino tetrazol sustituido o sin sustituir; y Ar₂ se selecciona entre tiadiazol, oxadiazol, imidazol, tiazol, pirazol, oxazol, fenilo, piridina, amino piridina, pirimidina o pirazina sustituida o sin sustituir; o

25 Ar₁ se selecciona entre amino piridina, amino pirimidina o amino pirazina sustituida o sin sustituir; y Ar₂ se selecciona entre tiadiazol, oxadiazol, imidazol, tiazol, pirazol, oxazol, amino piridina, 2-piridina donde Ar₁ está conectado en la posición 5, pirimidina o pirazina sustituida o sin sustituir.

Cada uno de A y B se selecciona independientemente entre:

30 (a) hidrógeno;
(b) -R₃ donde R₃ es -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆ o -alquino C₂-C₆ sustituido o sin sustituir conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;
(c) -OR₄ donde R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

35 (i) hidrógeno;
(ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
(iii) -R₃; y
(iv) -R₅, donde R₅ es -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido y sin sustituir conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

40 (d) -OC(O)R₄;
(e) -OC(O)NHR₄;
(f) -OC(O)OR₄;
(g) -NR₈R₉; donde cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente entre R₃; como alternativa, R₈ y R₉ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados, forman un anillo de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente una o más heterofunciones seleccionadas entre el grupo que consiste en: -O-,
45 -NH-, -N(R₄)-, -S(O)_n-, en donde n = 0, 1 o 2;
(h) -NHC(O)R₄;
(i) -NH₂SO₂R₄;
(j) -NHC(O)OR₄; y
50 (k) -NHC(O)NHR₄;

ES 2 691 252 T3

Como alternativa, A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos se seleccionan entre:

- 5 (a) C=O;
(b) C=N-J-R₁₁, donde J está ausente, O, C(O), SO₂, NH, NH(CO), NHC(O)NH o NHSO₂; y donde R₁₁ se selecciona independientemente entre halógeno, NO₂ y R₄;
(c) C=CH-J-R₁₁;
(d) heterocíclico de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir y saturado o insaturado;

10 L se selecciona independientemente entre R₃;
W se selecciona entre:

- 15 (a) hidrógeno;
(c) -R₃;
(d) -C(O)R₄;
(e) -C(O)O-R₄; y
(f) -C(O)N(R₈R₉);

Q es:

- 20 (a) -R₄;
(b) -C(O)R₄;
(c) -C(O)NHR₄;
(d) -C(O)OR₄;
25 (e) -S(O)₂R₄;
(f) monosacárido;
(g) disacárido; o
(h) trisacárido;

Z es:

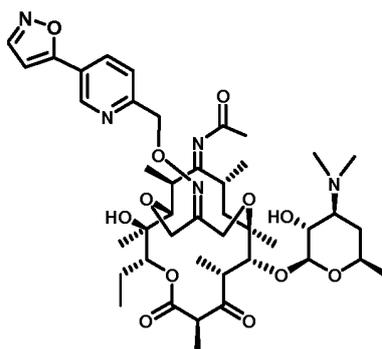
- 30 (a) hidrógeno;
(b) -N₃;
(c) -CN;
35 (d) -NO₂;
(e) -C(O)NH₂;
(f) -C(O)OH;
(g) -CHO;
(h) -R₃;
40 (i) -C(O)OR₃;
(j) -C(O)R₃; o
(k) -C(O)NR₈R₉;

U es hidrógeno, V se selecciona entre el grupo que consiste en:

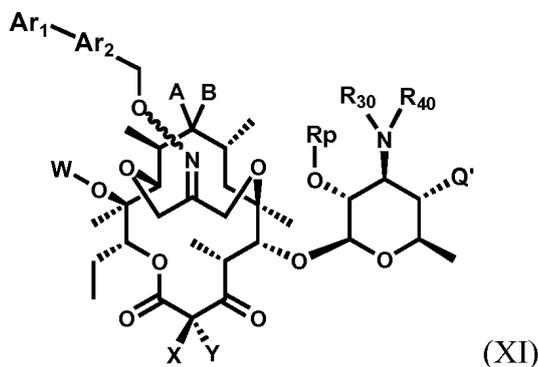
- 45 (a) hidrógeno;
(b) -R₄;
(c) -OC(O)R₄;
(d) -OC(O)NHR₄;
50 (e) -OS(O)₂R₄;
(f) -O-monosacárido; y
(g) -O-disacárido;

O como alternativa, U y V tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos es C=O; cada uno de X e Y se selecciona independientemente entre:

- 55 (a) hidrógeno;
(b) hidroxil;
(c) NR₈R₉;
(d) halógeno; o
60 (e) -R₃; a condición de que el compuesto no sea



Un subconjunto preferido de compuestos de fórmula X está representado por la fórmula (XI):



5

así como las sales, ésteres, amidas, fosfonamidas o sulfonamidas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R_p es hidrógeno,

10 Q' es:

- (a) hidrógeno;
- (b) OR_p ; o
- (c) $-OR_5$, donde R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

15

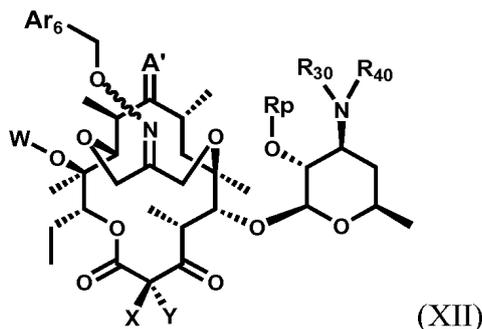
- (i) $-R_3$; y
- (ii) -cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido y sin sustituir que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

20

R_{30} y R_{40} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, un grupo alifático sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, un grupo alicíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, un grupo aromático sustituido o sin sustituir, un grupo heteroaromático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico saturado o insaturado; o pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heteroaromático sustituido o sin sustituir; y Ar_1 , Ar_2 , W, X, Y, A y B son como se han definido anteriormente para la fórmula X. En una realización de los compuestos de fórmula XI, Ar_1 es aminopirazol.

25

En una realización, los compuestos de la invención están representados por la fórmula XII:

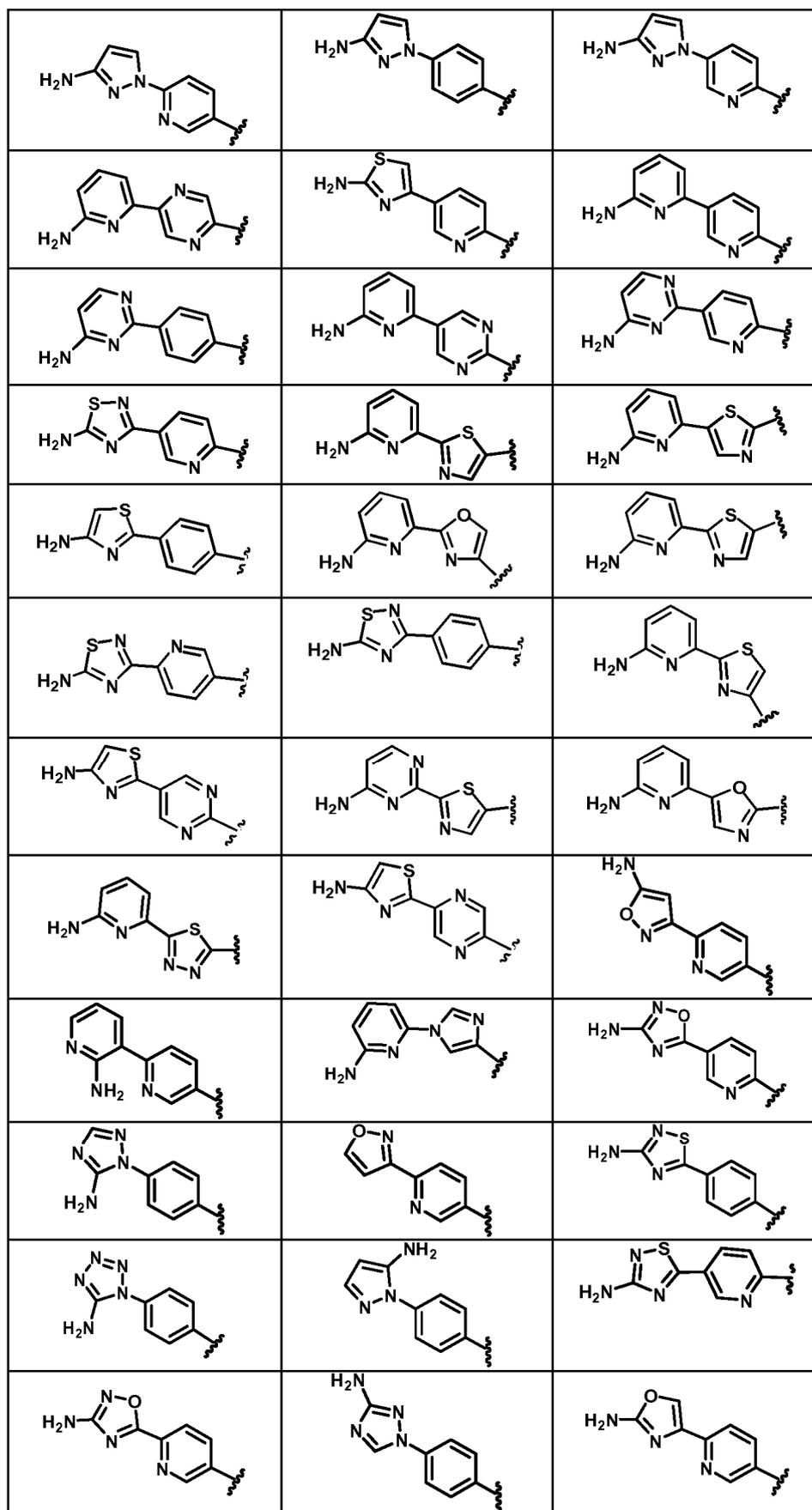


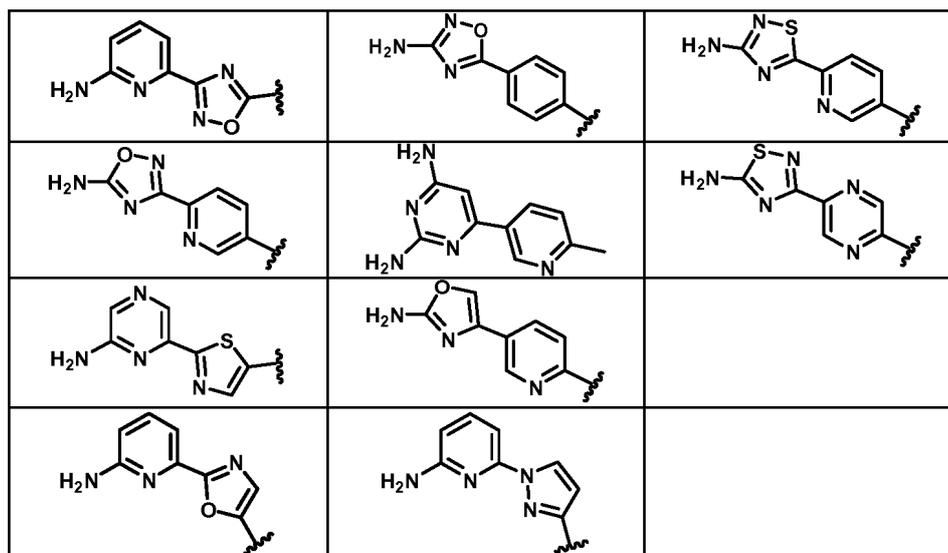
30

así como las sales, ésteres, amidas, fosfonamidas o sulfonamidas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R_p , R_{30} , R_{40} , W , X e Y son como se han definido anteriormente para las fórmulas X y XI; A' , junto con el átomo de carbono al que está unido, se selecciona entre:

- 5 (a) $C=O$;
(b) $C=N-J-R_{11}$, donde J está ausente, O , $C(O)$, SO_2 , NH , $NH(CO)$, $NH(CO)NH$ o $NHSO_2$; y en donde R_{11} se selecciona independientemente entre halógeno y R_4 ;
(c) $C=CH-J-R_{11}$;
10 (d) heterocíclico de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir y saturado o insaturado;

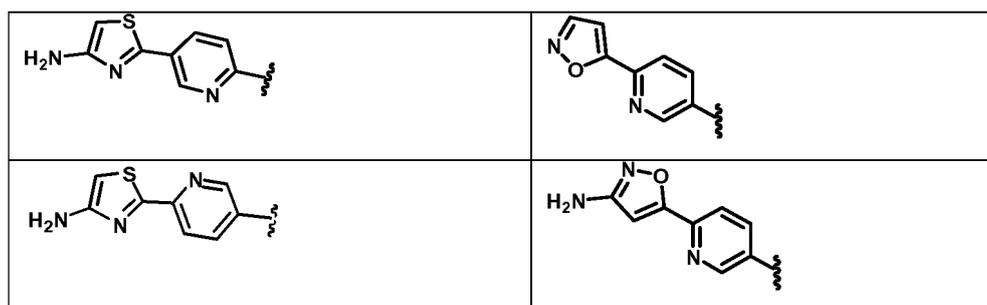
En un conjunto de compuestos de fórmula XII, Ar_6 se selecciona entre los grupos expuestos a continuación y puede estar sustituido adicionalmente.



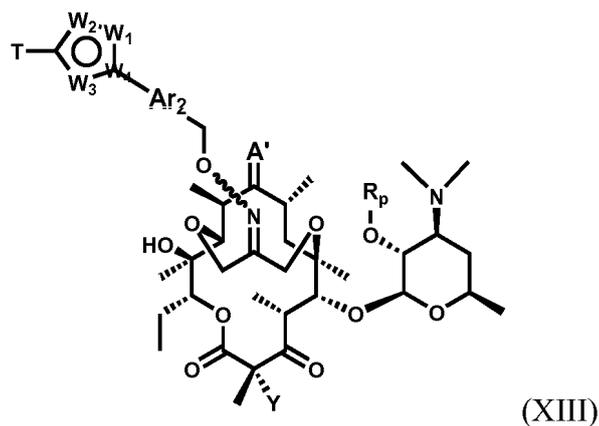


En otro conjunto de compuestos de fórmula XII, Ar₆ se selecciona entre los grupos expuestos a continuación y puede estar sustituido adicionalmente.

5



Un subconjunto de compuestos de fórmula X está representado por la fórmula XIII



10

así como las sales, ésteres, amidas, fosfonamidas o sulfonamidas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A' es O o N(CO)R₁₁;

15

R_p es hidrógeno,
T es NR₁R₂, donde cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre:

20

- (a) hidrógeno;
- (b) -R₃, donde R₃ es -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆ o -alquino C₂-C₆ sustituido o sin sustituir conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;
- (c) -C(O)R₄; donde R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

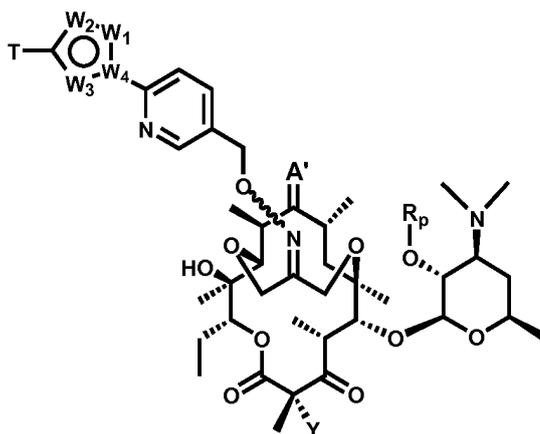
- (i) hidrógeno;
- (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
- (iii) -R₃; y
- (iv) -R₅, donde R₅ es -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido y sin sustituir conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

- (d) -C(O)NHR₄;
- (e) -C(O)OR₄;
- (f) un resto de aminoácido
- (g) (R₃O)(R₄O)P(O)-; y
- (h) -S(O)₂R₄;

como alternativa, R₁ y R₂ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico condensado o no condensado, sustituido o sin sustituir; cada uno de W₁, W₂ y W₃ se selecciona independientemente entre S, N, O o CR₁₀ en donde R₁₀ se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, CF₃, CN, NO₂, N₃, sulfonilo, acilo, alifático y alifático sustituido, W₄ es N o C;

a condición de que W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionen de tal forma que el anillo de cinco miembros al que pertenecen sea tiazol, pirazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,4-tiadiazol, triazol o tetrazol; y Ar₂, R₁₁ e Y son como se han definido anteriormente para la fórmula X.

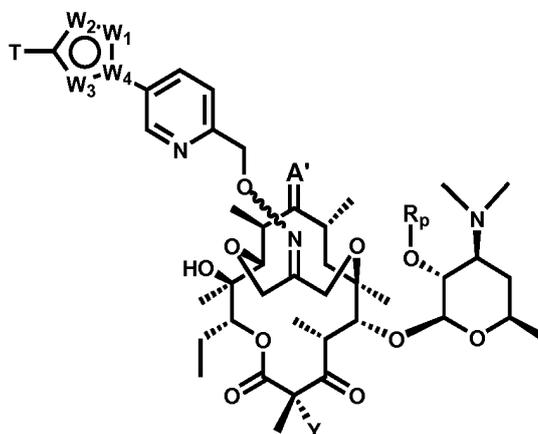
Otros subconjunto de compuestos de fórmula X está representado por la fórmula (XIV)



(XIV)

así como las sales, ésteres, amidas, fosfonamidas o sulfonamidas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A' es O o N(CO)R₁₁; R_p es hidrógeno y T, W₁-W₄, R₁₁ e Y son como se han definido anteriormente para la fórmula XIII.

Otros subconjunto más de compuestos de fórmula X está representado por la fórmula XV:

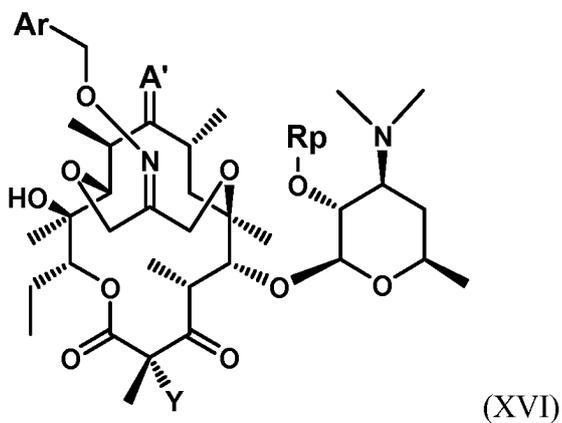


(XV)

así como las sales, ésteres, amidas, fosfonamidas o sulfonamidas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A' es O o N(CO)R₁₁; R_p es hidrógeno y T, W₁-W₄, R₁₁ R_p e Y son como se han definido anteriormente para la

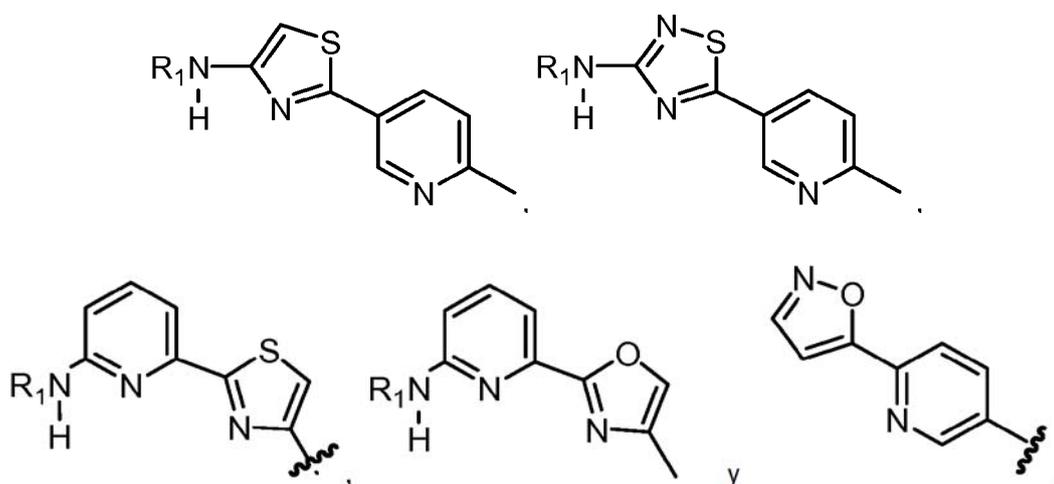
fórmula XIII.

En otra realización de la presente invención, se divulgan compuestos de fórmula XVI:



5

donde Ar se selecciona entre el grupo que consiste en



10

en donde A' es oxo o NC(O)R₂;

R₁ es hidrógeno, -C(O)R₂ (preferentemente un resto de aminoácido) o (R₃O)(R₄O)P(O)-; cada R₂ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir; cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir o alqueno sustituido o sin sustituir; Y es H o F; y Rp es H.

15

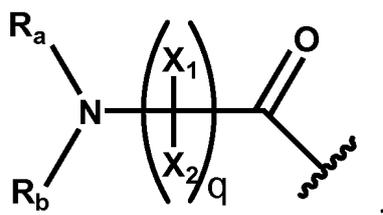
La invención también contempla sales, ésteres, amidas, fosfonamidas o sulfonamidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula X.

20

En un primer subconjunto preferido de compuestos de fórmula XVI, R₁ es hidrógeno o un resto de aminoácido. En un segundo subconjunto preferido de compuestos de fórmula I, A' es oxo o NC(O)R₂, donde R₂ es alquilo C₁-C₆-, preferentemente metilo, etilo, propilo o isopropilo.

25

En una realización, R₁ es un resto de aminoácido de fórmula:

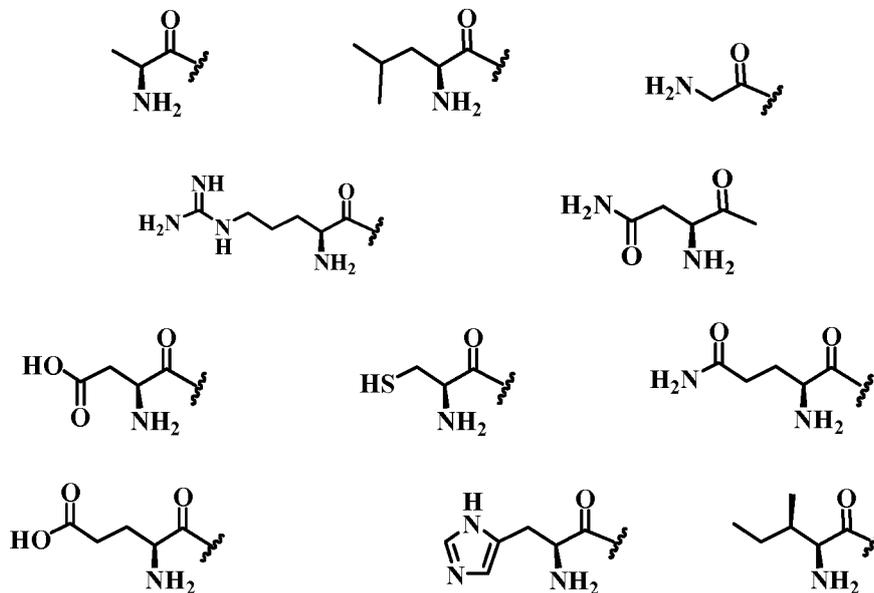


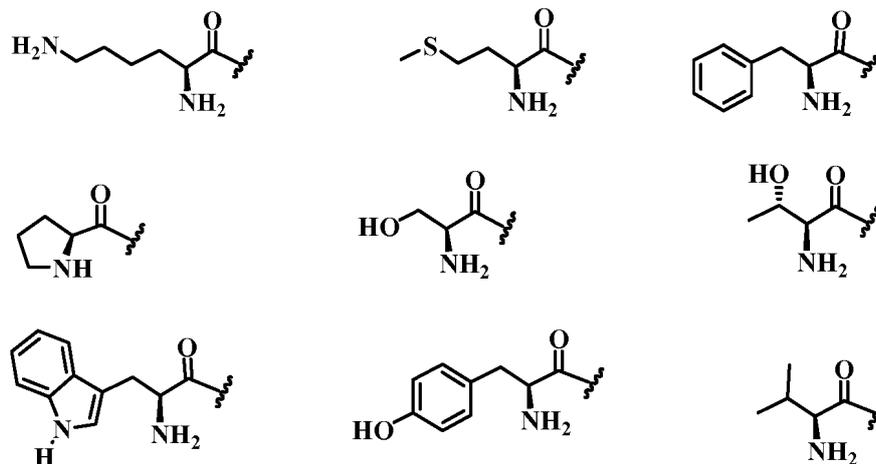
donde q es un número entero de 1 a 5; cada uno de X_1 y X_2 es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido. Cada uno de R_a y R_b es, independientemente, hidrógeno, acilo (por ejemplo, $-C(O)R_2$), alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido. Como alternativa, cuando X_2 es hidrógeno y q es 1, X_1 y R_a pueden formar juntos un grupo alquileo C_2-C_5 - o un grupo alquilenilo C_2-C_5 -.

En una realización preferida, R_1 es un resto de α -aminoácido, es decir, q es 1. Más preferentemente, q es 1 y X_1 es hidrógeno. Aún más preferentemente, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en restos de glicina, D- y L-alanina, D- y L-fenilalanina, D- y L-tirosina, D- y L-leucina, D- y L-isoleucina, D- y L-valina, D- y L-cisteína, D- y L-treonina, D- y L-serina, D- y L-arginina, ácido D- y L-aspartico, ácido D- y L-glutámico, D- y L-lisina, D- y L-histidina, D- y L-asparagina, D- y L-prolina, D- y L-triptófano, D- y L-glutamina, D- y L-metionina, D- y L-homoprolina, D- y L- β -alanina, D- y L-norvalina, D- y L-norleucina, D- y L-ciclohexilalanina, D- y L-t-butilglicina, D- y L-4-hidroxiprolina, D- y L-hidroxilisina, D- y L-desmosina, D- y L-isodesmosina, D- y L-3-metilhistidina, ácido γ -aminobutírico, D- y L-citrullina, D- y L-homocisteína, D- y L-homoserina, D- y L-ornitina y D- y L-metionina sulfona. Para los restos de aminoácido quirales, se prefiere el enantiómero L.

En una realización preferida, R_1 es un resto de un resto de L-aminoácido de origen natural. Los restos adecuados de los restos de L-aminoácido de origen natural incluyen, pero sin limitación, los expuestos a continuación:

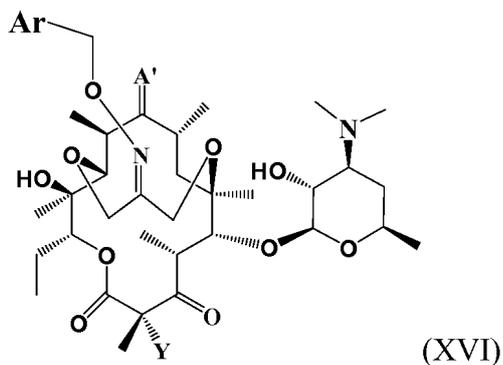
25





En una realización particularmente preferida, R₁ es un resto de L-leucina o L-alanina.

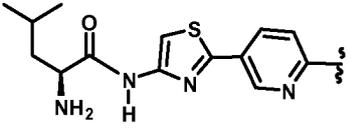
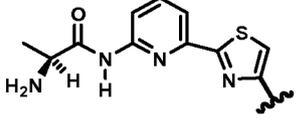
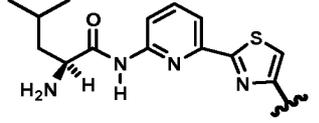
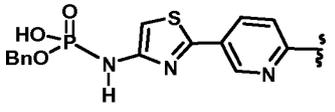
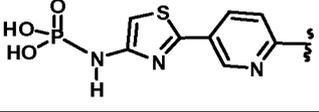
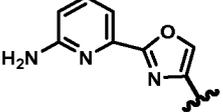
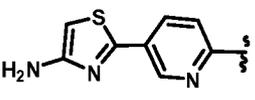
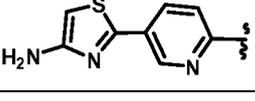
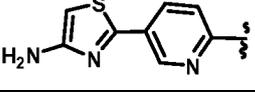
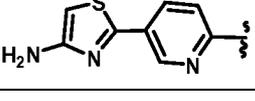
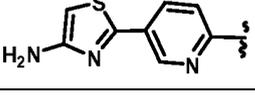
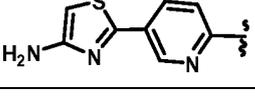
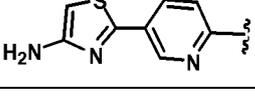
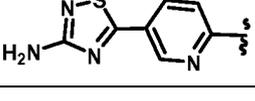
- 5 Los compuestos específicos incluyen los compuestos 1-30 representados por la fórmula XVI como se exponen en la tabla 1 a continuación, así como sales, ésteres y profármacos de estos compuestos farmacéuticamente aceptables.

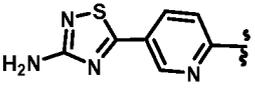
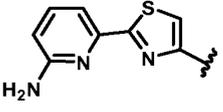
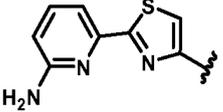
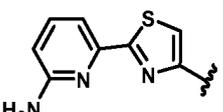
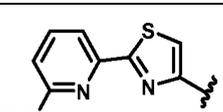
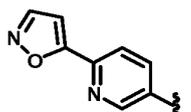
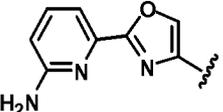
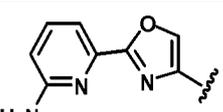
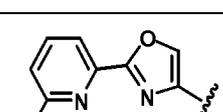
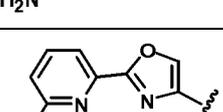
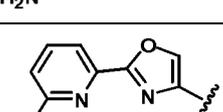


10

Tabla 1.

Compuesto	Ar	Y	A'
1		F	NC(O)Et
2		F	O
3		F	NC(O)Et
4		H	NC(O)Me
5		F	NC(O)Et

Compuesto	Ar	Y	A'
6		F	NC(O)Et
7		F	NC(O)Et
8		F	NC(O)Et
9		F	NC(O)Et
10		F	NC(O)Et
11		F	NC(O)Et
12		H	NC(O)Et
13		F	NC(O)Me
14		H	NC(O)Me
15		F	NC(O)-isopropilo
16		H	O
17		F	O
18		F	NC(O)Et-d ₅
19		F	NC(O)Et

Compuesto	Ar	Y	A'
20		H	NC(O)Me
21		H	O
22		F	NC(O)Me
23		F	NC(O)-isopropilo
24		F	O
25		H	O
26		F	NC(O)-isopropilo
27		F	NC(O)Me
28		H	NC(O)Me
29		H	O
30		H	C(O)H

Los compuestos representativos adicionales son compuestos de fórmula XVI como se exponen en las tablas 2 a 5

Tabla 2

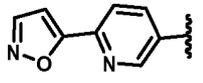
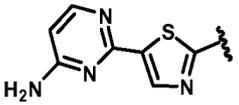
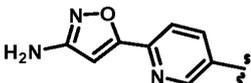
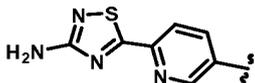
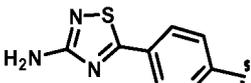
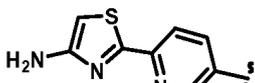
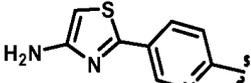
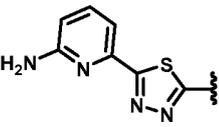
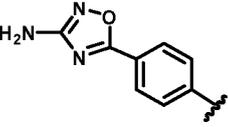
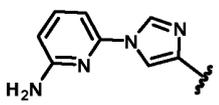
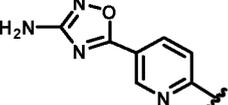
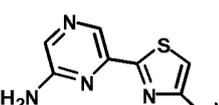
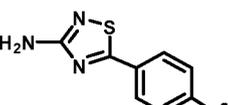
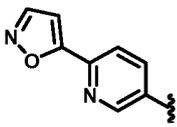
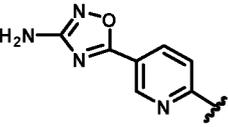
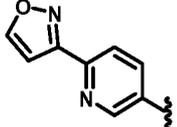
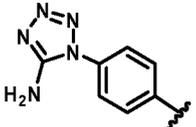
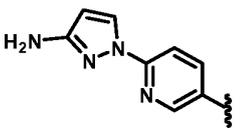
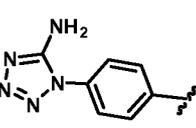
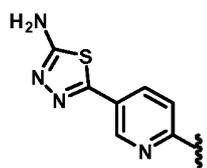
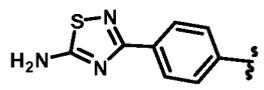
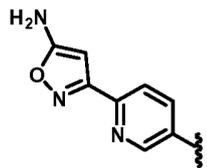
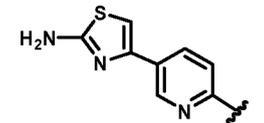
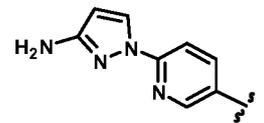
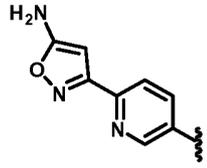
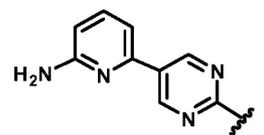
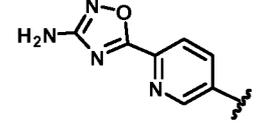
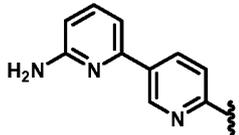
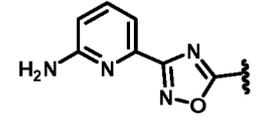
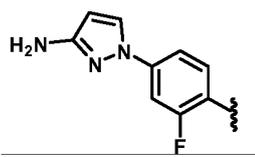
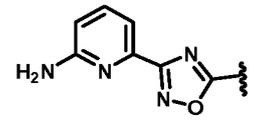
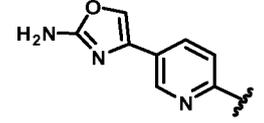
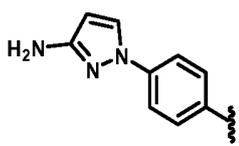
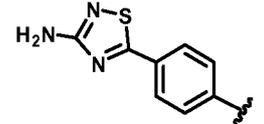
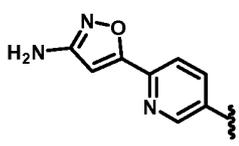
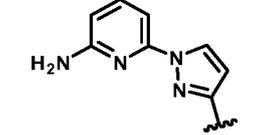
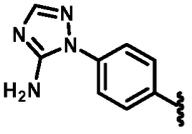
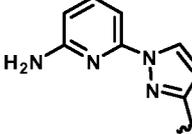
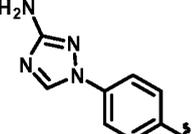
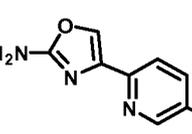
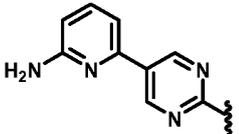
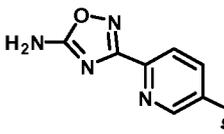
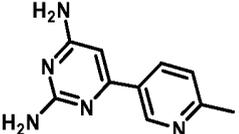
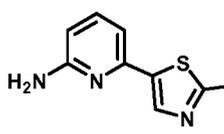
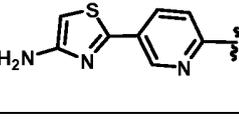
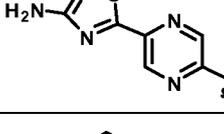
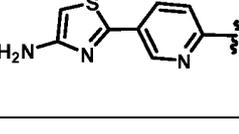
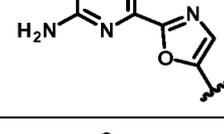
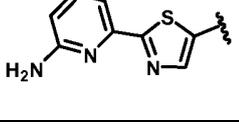
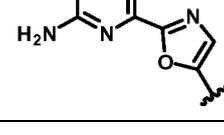
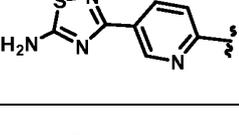
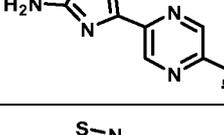
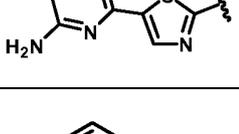
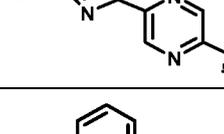
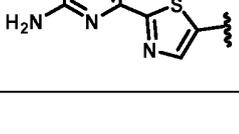
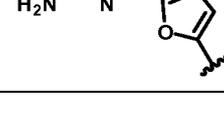
Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
	H	NC(O)Me			H	O
	H	O			H	O
	H	O			F	NC(O)Et
	F	NC(O)Et				

Tabla 3

Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
	F	NC(O)Me			H	O
	H	NC(O)Me			F	O
	H	O			H	O
	H	O			H	O
	H	O			H	O
	H	O			H	NC(O)Me

Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
	H	O			H	NC(O)Me
	H	NC(O)Me			H	O
	H	NC(O)Me			F	O
	H	O			H	O
	H	O			H	O
	F	NH			F	O
	F	O			H	O
	F	NC(O)Me			H	O
	F	O			F	O
	F	O			F	NC(O)Et

Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
	F	NC(O)Me			H	O
	F	NC(O)Me			H	O
	F	NC(O)Me			H	O
	F	NC(O)Me			H	O
	H	O			F	O
	F	O			F	NC(O)Et
	H	O			H	O
	H	O			F	NC(O)Et
	H	O			H	O
	H	NC(O)Me			H	NC(O)Me

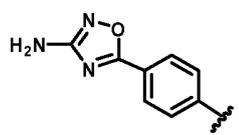
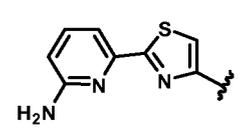
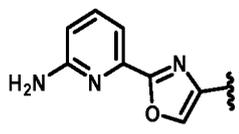
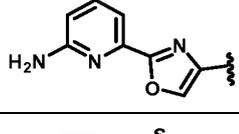
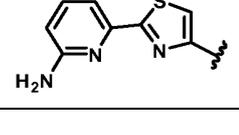
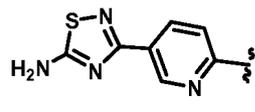
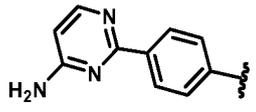
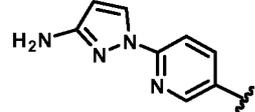
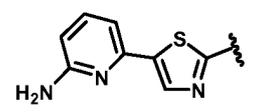
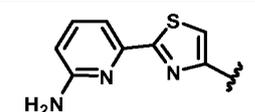
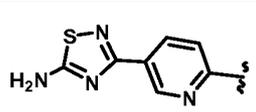
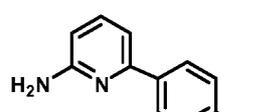
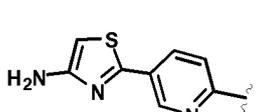
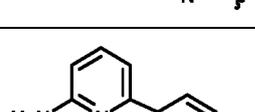
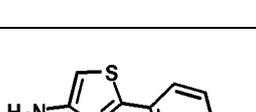
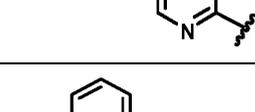
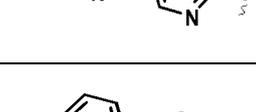
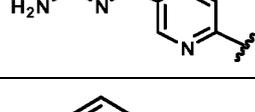
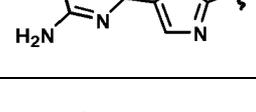
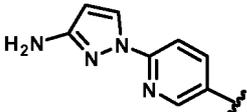
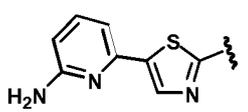
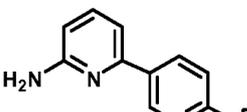
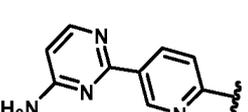
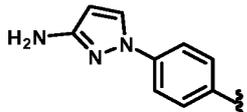
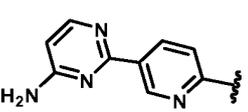
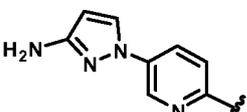
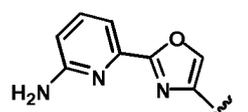
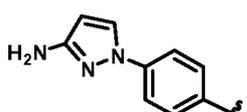
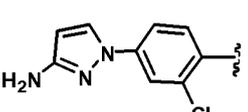
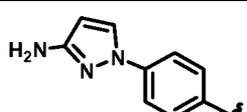
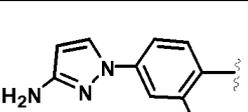
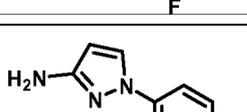
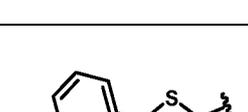
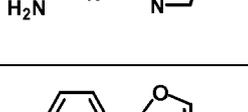
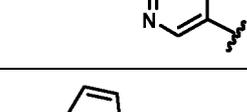
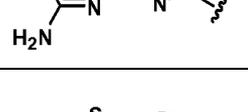
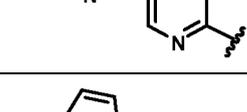
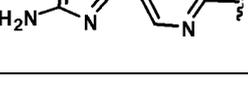
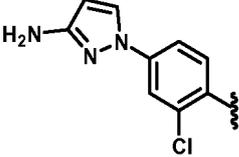
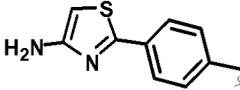
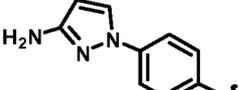
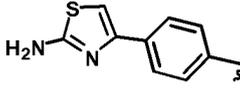
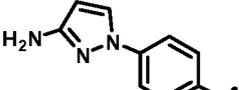
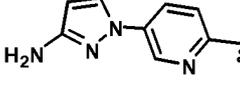
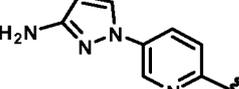
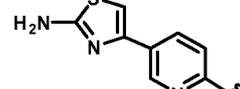
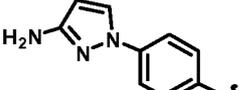
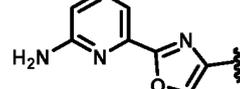
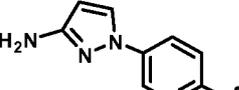
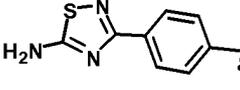
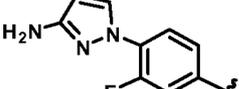
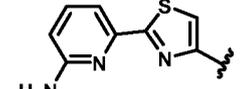
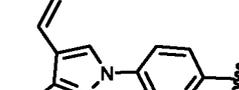
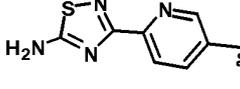
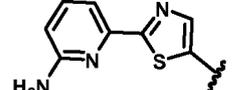
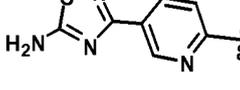
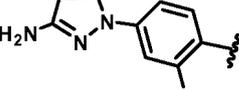
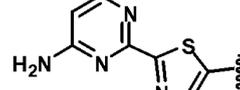
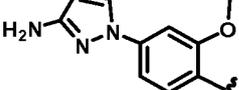
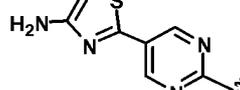
Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
	F	O			H	O
	H	O				
	H	NC(O)Me				
	F	O				

Tabla 4

Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
	F	NC(O)Et			F	NC(O)Me
	F	NC(O)Me			F	NC(O)Me
	F	NC(O)-isopropilo			F	NC(O)Me
	F	NC(O)Me			H	NC(O)Me
	F	NC(O)Et			F	NC(O)-isopropilo
	F	NC(O)-propilo			F	NC(O)Et
	F	NC(O)-ciclopropilo			F	NC(O)-isopropilo

Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
	F	NC(O)Et			F	NC(O)-ciclopropilo
	F	isopropilo			F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me			F	NC(O)-isopropilo
	F	NC(O)Me			F	NC(O)Et
	H	NC(O)Et			F	NC(O)Et
	H	NC(O)Me			F	NC(O)-isopropilo
	F	NC(O)Me			F	NC(O)Et
	F	NC(O)-isopropilo			F	NC(O)-isopropilo
	F	isopropilo			H	NC(O)Et
	H	NC(O)Me			F	NC(O)Et

Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
	F	NC(O)Me			H	NC(O)Et
	H	isopropilo			F	NC(O)Et
	F	NC(O)-isopropilo			F	NC(O)OMe
	F	NC(O)Et			F	NC(O)Et
	F	NC(O)-ciclopropilo			F	NC(O)Me
	F	NC(O)-ciclopropilo			F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me			F	NC(O)Me
	F	NC(O)Me			F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me			F	NC(O)-isopropilo
	H	isopropilo			F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me			F	NC(O)Et

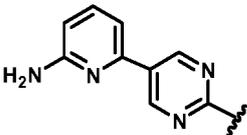
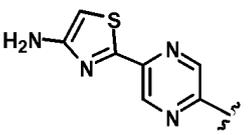
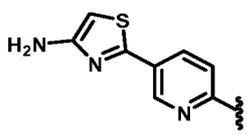
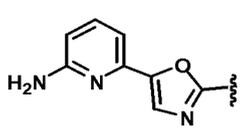
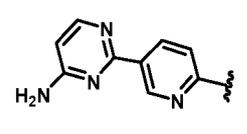
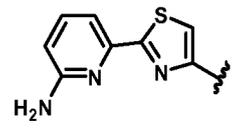
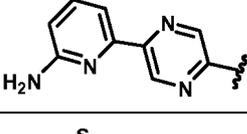
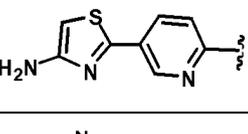
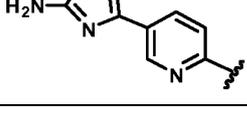
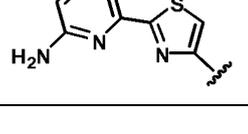
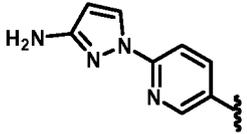
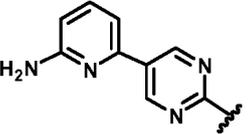
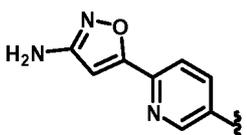
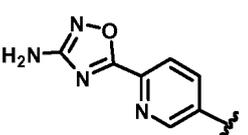
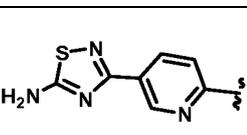
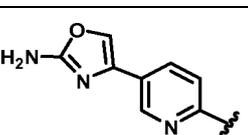
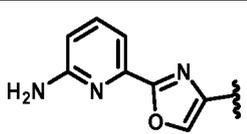
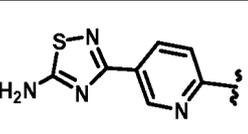
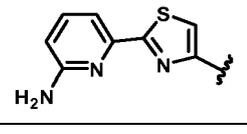
Ar	Y	A'	Ar	Y	A'
	F	isopropilo		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et-d ₅
	F	NC(O)Me		F	NC(O)Et

Tabla 5

Ar	Y	Q'	Ar	Y	Q'
	H	O		H	O
	F	O		H	O
	H	O		H	O
	H	O		F	NC(O)Et
	F	NC(O)Me			

5 Una realización adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto individual descrito en el presente documento, o una sal éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización más de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una combinación de dos o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable de los mismos con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Una realización adicional más de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende cualquier compuesto único descrito en el presente documento en combinación con uno o más antibióticos conocidos en la materia (tales como penicilina, amoxicilina, azitromicina, eritromicina, ciprofloxacina, telitromicina, cefotrimicina y similares) o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptables de los mismos con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Además, la presente invención contempla procesos de preparación de cualquier compuesto descrito en el presente documento mediante cualquier método de síntesis descrito en el presente documento.

15 Definiciones

A continuación se presentan definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más grande.

20 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono o policíclico que incluye, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo.

25 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical aromático mono o policíclico que tiene uno o más átomos de anillo seleccionados entre S, O y N; y los demás átomos del anillo son carbono, en donde cualquier N o S contenido en el anillo puede estar opcionalmente oxidado. Heteroarilo incluye, pero sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo.

30 De acuerdo con la invención, cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en el presente documento, puede ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir.

35 Los términos "alquilo C₁-C₈", o "alquilo C₁-C₁₂", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales de hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contienen entre uno y ocho o entre uno y doce átomos de carbono, respectivamente. Algunos ejemplos de radicales alquilo C₁-C₈ incluyen, pero sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo y octilo; y algunos ejemplos de radicales alquilo C₁-C₁₂ incluyen, pero sin limitación, radicales etilo, propilo, isopropilo, *n*-hexilo, octilo, decilo, dodecilo. El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo del que se ha eliminado un átomo de hidrógeno adicional para formar un grupo dirradical. Algunos ejemplos de radicales alquileno C₁-C₈ incluyen, pero sin limitación, radicales metileno, etileno, propileno, isopropileno, *n*-butileno, *tert*-butileno, neopentileno, *n*-hexileno, heptileno y octileno; y algunos ejemplos de radicales alquilo C₁-C₁₂ incluyen, pero sin limitación, radicales etileno, propileno, isopropileno, *n*-hexileno, octileno, decileno, dodecileno.

45 El término "alquenilo C₂-C₈", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen de dos a ocho átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono por medio de la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares. El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo del que se ha eliminado un átomo de hidrógeno adicional para formar un grupo dirradical. Los grupos alquenileno incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenileno, propenileno, butenileno, 1-metil-2-buten-1-ileno, heptenileno, octenileno y similares.

50 El término "alquinilo C₂-C₈", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen de dos a ocho átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono por medio de la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares. El término "alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo del que se ha eliminado un átomo de hidrógeno adicional para formar un grupo dirradical. Los grupos alquinileno incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinileno, propinileno, butinileno, 1-metil-2-butin-1-ileno, heptinileno, octinileno y similares.

60 El término "cicloalquilo C₃-C₈" o "cicloalquilo C₃-C₁₂", como se usan en el presente documento, se refieren a un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico saturado. Algunos ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y algunos ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₂ incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo.

65

El término "cicloalqueno C₃-C₈" o "cicloalqueno C₃-C₁₂" como se usan en el presente documento, se refieren un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de cicloalqueno C₃-C₈ incluyen, pero sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno y similares; y algunos ejemplos de cicloalqueno C₃-C₁₂ incluyen, pero sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno y similares.

Se entenderá que cualquier resto de alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo descrito en el presente documento también puede ser un grupo alifático, un grupo alicíclico o un grupo heterocíclico. Un grupo "alifático" es un resto no aromático que puede contener cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos y opcionalmente contiene una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico y contiene preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de grupos de hidrocarburo alifático, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcohalquilos, tales como polialquilen glicoles, poliaminas y polimininas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente.

El término "alicíclico", como se usa en el presente documento, representa un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico saturado mediante la eliminación de un solo átomo de nitrógeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo. Dichos grupos alicíclicos pueden estar sustituidos adicionalmente.

Los términos "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" pueden usarse de manera indistinta y se refieren a un anillo no aromático o a un sistema condensado de grupo bi o tricíclico, donde (i) cada sistema de anillo contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada sistema de anillo puede estar saturado o insaturado, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, (v) cualquiera de los anillos anteriores puede estar condensado a un anillo aromático y (vi) los demás átomos del anillo son átomos de carbono que pueden estar opcionalmente oxo-sustituidos. Los grupos heterocíclicos representativos incluyen, pero sin limitación, 1,3-dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo y tetrahidrofurilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos adicionalmente.

El término "sustituido" se refiere una sustitución mediante el reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en los mismos con sustituyentes que incluyen, pero sin limitación, deuterio, tritio, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxilo protegido, -NO₂, -CN, -NH₂, amino protegido, oxo, tioxo, -NH-alquilo C₁-C₁₂-, -NH-alqueno C₂-C₈-, -NH-alquino C₂-C₈-, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂-, -O-alqueno C₂-C₈-, -O-alquino C₂-C₈-, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂-, -C(O)-alqueno C₂-C₈-, -C(O)-alquino C₂-C₈-, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁-C₁₂-, -C(O)NH-alqueno C₂-C₈-, -C(O)NH-alquino C₂-C₈-, -C(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -C(O)NH-arilo, -C(O)NH-heteroarilo, -C(O)NH-heterocicloalquilo, -OC(O)₂-alquilo C₁-C₁₂-, -OC(O)₂-alqueno C₂-C₈-, -OC(O)₂-alquino C₂-C₈-, -OC(O)₂-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -OC(O)₂-arilo, -OC(O)₂-heteroarilo, -OC(O)₂-heterocicloalquilo, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂-, -OC(O)NH-alqueno C₂-C₈-, -OC(O)NH-alquino C₂-C₈-, -OC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -OC(O)NH-arilo, -OC(O)NH-heteroarilo, -OC(O)NH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(O)-alqueno C₂-C₈-, -NHC(O)-alquino C₂-C₈-, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHC(O)₂-alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(O)₂-alqueno C₂-C₈-, -NHC(O)₂-alquino C₂-C₈-, -NHC(O)₂-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(O)₂-arilo, -NHC(O)₂-heteroarilo, -NHC(O)₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₈-, -NHC(O)NH-alquino C₂-C₈-, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₈-, -NHC(S)NH-alquino C₂-C₈-, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₈-, -NHC(NH)NH-alquino C₂-C₈-, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₈-, -NHC(NH)-alquino C₂-C₈-, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂-, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₈-, -C(NH)NH-alquino C₂-C₈-, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂-, -S(O)-alqueno C₂-C₈-, -S(O)-alquino C₂-C₈-, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo-SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂-, -SO₂NH-alqueno C₂-C₈-, -SO₂NH-alquino C₂-C₈-, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂-, -NHSO₂-alqueno C₂-C₈-, -NHSO₂-alquino C₂-C₈-, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂-, polialcohalquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂-, -S-alqueno C₂-C₈-, -S-alquino C₂-C₈-, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo o metiltiometilo. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden subdividirse adicionalmente.

El término "monosacárido" abarca radicales de cladinosa, alosa, altrosa, arabinosa, eritrosa, eritrolosa, fructosa, D-fucitol, L-fucitol, fucosamina, fucosa, galactosamina, D-galactosaminitol, galactosa, glucosamina, glucosaminitol, glucosa, gliceraldehído, glicerol, glicerona, gulosa, idosa, lixosa, manosamina, anosa, psicosa, quinovosa, quinovosamina, ramnitol, ramosamina, ramnosa, ribosa, ribulosa, sorbosa, tagatosa, ácido tartárico, treosa, xilosa y xilulosa. El monosacárido puede ser además un desoxiazúcar (grupo hidroxil alcoholílico reemplazado por hidrógeno), aminoazúcar (grupo hidroxil alcoholílico reemplazado por un grupo amino), un tioazúcar (grupo hidroxil alcoholílico reemplazado por tiol o C=O reemplazado por C=S o un oxígeno del anillo de la forma cíclica reemplazado por azufre), un selenoazúcar, un teluroazúcar, un azaazúcar (carbono de anillo reemplazado por nitrógeno), un iminoazúcar (oxígeno de anillo reemplazado por nitrógeno), un fosfanoazúcar (oxígeno de anillo reemplazado por fósforo), un fosfaazúcar (carbono de anillo reemplazado por fósforo), un monosacárido C-sustituido (hidrógeno en un carbono no terminal reemplazado por carbono), un monosacárido insaturado, un alditol (grupo carbonilo reemplazado por un grupo CHOH), ácido aldónico (grupo aldehído reemplazado por un grupo carboxi), un ácido cetoaldónico, un ácido urónico, un ácido aldárico y así sucesivamente. Los aminoazúcares incluyen amino monosacáridos, preferentemente galactosamina, glucosamina, manosamina, fucosamina, quinovosamina, ácido neuramínico, ácido murámico, lactosadiazamina, acosamina, bacilosamina, daunosamina, desosamina, forosamina, garosamina, kanosamina, kansosamina, micaminosa, micosamina, perosamina, pneumosamina, purpurosamina, rodosamina. Se entiende que el monosacárido y similares puede estar sustituido adicionalmente.

Los términos "disacárido", "trisacárido" y "polisacárido" abarcan radicales de abecucosa, amicitosa, amilosa, apiosa, arcanosa, ascarilosa, ácido ascórbico, bovinosa, celobiosa, celotriosa, cacotriosa, calcosa, colitosa, cimarosa, 2-desoxirribos, 2-desoxiglucosa, diginosa, digitalosa, digitoxosa, evalosa, evemitrosa, gentianosa, gentiobiosa, hamamelosa, inulina, isolevoglucosano, isomaltosa, isomaltotriosa, isopanosa, kojibiosa, lactosa, lactosamina, lactosadiazamina, laminarabiosa, levoglucosano, levoglucosano, β -maltosa, maninotriosa, melezitosa, melibiosa, ácido murámico, micarosa, micinosa, ácido neuramínico, nigerosa, nojirimicina, noviosa, oleandrosa, panosa, paratosa, planteosa, primeverosa, rafinosa, rodinosa, rutinosa, sarmentosa, sedoheptulosa, sedoheptulosano, solatriosa, soforosa, estaquiosa, estreptosa, sacarosa, α,α -trehalosa, trehalosamina, turanosa, tivelosa, umbeliferosa y similares. Además, se entiende que el "disacárido", "trisacárido" y "polisacárido" y similares puede estar sustituido adicionalmente. El disacárido también incluye aminoazúcares y sus derivados, en particular, una micaminosa derivatizada en la posición C-4' o una 4 desoxi-3-amino-glucosa derivatizada en la posición C-6'.

El término "trisacárido" incluye aminoazúcares y haloazúcares, donde los haloazúcares son un grupo de sacárido que tiene al menos un sustituyente de halógeno.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "grupo activador de hidroxil", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se conoce en la técnica para activar un grupo hidroxilo, de tal forma que saldrá durante los procedimientos sintéticos, tal como en una reacción de sustitución o eliminación. Los ejemplos del grupo activador de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

La expresión "hidroxil activado", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxil activado con un grupo activador de hidroxilo, como se ha definido anteriormente, que incluye, por ejemplo, los grupos mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato y fosfonato.

La expresión "grupo protector de hidroxil", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que se conoce en la técnica para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones no deseadas durante procedimientos sintéticos. Después de dichos procedimientos sintéticos, el grupo protector de hidroxil como se describe en el presente documento puede eliminarse de manera selectiva. Los grupos protectores de hidroxil como se conocen en la técnica se describen, de manera general, en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Algunos ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoílo, metilo, *t*-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, parametoxibencilodifenilmetilo, trifenilmetilo (tritilo), tetrahidrofurilo, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo y similares. Los grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente invención son acetilo (Ac o -C(O)CH₃), benzoílo (Bz o -C(O)C₆H₅) y trimetilsililo (TMS o -Si(CH₃)₃).

El término "hidroxil protegido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxil protegido con un grupo protector de hidroxil, como se ha definido anteriormente, que incluye, por ejemplo, los grupos benzoílo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo y metoximetilo.

El término "grupo fármaco de hidroxil", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de proresto que se conoce en la técnica para cambiar las propiedades fisicoquímicas y por tanto las biológicas de un fármaco

parental de una manera transitoria cubriendo o enmascarando el grupo hidroxilo. Después de dichos procedimientos sintéticos, el grupo profármaco de hidroxilo como se describe en el presente documento ha de ser capaz de revertirse de nuevo a un grupo hidroxilo *in vivo*. Los grupos profármaco de hidroxilo, como se conocen en la técnica, se describen, de manera general, en Kenneth B. Sloan, *Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery*, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; volumen 53), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1992).

El término "grupo protector de amino", como se usa en el presente documento, se refiere aun resto químico lábil que se conoce en la técnica para proteger un grupo amino frente a reacciones no deseadas durante procedimientos sintéticos. Después de dichos procedimientos sintéticos, el grupo protector de amino como se describe en el presente documento puede eliminarse de manera selectiva. Los grupos protectores de amino como se conocen en la técnica se describen, de manera general, en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Algunos ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, *t*-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

El término "grupo saliente" significa un grupo funcional o un átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen los grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

La expresión "amino protegido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se ha definido anteriormente.

La expresión "disolvente aprótico", como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como donador de protones. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona y éteres, tales como éter dietílico, éter de bis-metoximetilo. Dichos compuestos son bien conocidos por los expertos en la materia y será evidente para los expertos en la materia que pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicas, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Pueden encontrarse descripciones adicionales de disolventes apróticos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4ª ed., editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en la serie *Techniques of Chemistry*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

El término "disolvente prótico", como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, *t*-butanol y similares. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la materia y será evidente para los expertos en la materia que pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicas, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Pueden encontrarse descripciones adicionales de disolventes protogénicos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4ª ed., editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en la serie *Techniques of Chemistry*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son únicamente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para que sea útil para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente mediante un método, tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión o recristalización. Como puede apreciarse por los expertos en la materia, serán evidentes métodos adicionales de síntesis de los compuestos de las fórmulas del presente documento para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Además, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

65

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Más preferentemente el mamífero es un ser humano. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, peces, aves y similares.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden modificar añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la materia y pueden incluir aquellas con elevada penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, la sangre, el sistema linfático, el sistema nervioso central), elevada disponibilidad oral, elevada solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteración del metabolismo y alteración de la tasa de excreción.

10 Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse
15 isómeros ópticos a partir de sus precursores ópticamente activos respectivos mediante los procedimientos descritos anteriormente o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede realizarse en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas que son conocidas por los expertos en la materia. Pueden encontrarse detalles adicionales con respecto a resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Se entiende
20 que cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique otra cosa, los compuestos incluyen isómeros geométricos tanto E como Z o isómeros *cis* y *trans*. Análogamente, también se pretende que queden incluidas todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en el presente documento se selecciona solo por conveniencia y no se pretende designar una
25 configuración particular, a menos que el texto lo indique de ese modo; por lo tanto, un doble enlace carbono-carbono o carbono-heteroátomo representado de manera arbitraria en el presente documento como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas
30 sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la
35 purificación final de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sales de adición de ácidos no tóxicas, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido lactobiónico, ácido succínico o ácido malónico
40 o usando otros procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato,
45 fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones,
50 tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptables" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen con facilidad en el cuerpo humano para dejar el
55 compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular, los ácidos alcanicoico, alquenoico, cicloalcanoico y cicloalcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, aunque sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

60 La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y son
65 eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", tal como se usa en el presente documento, significa un compuesto que se

convierte in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) en un compuesto de Fórmula I. En la materia se conocen diversas formas de profármacos, por ejemplo, tal como se trata en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed), "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa y Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley y Sons, Ltd. (2002).

10 La presente invención también se refiere a solvatos de los compuestos de la invención, por ejemplo, hidratos.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "infección(es) bacteriana(s)" o "infecciones por protozoos"; incluye, pero sin limitación, infecciones bacterianas e infecciones por protozoos que se dan en mamíferos, peces y aves, así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas e infecciones por protozoos que se pueden tratar o prevenir mediante la administración de antibióticos tales como los compuestos de la presente invención. Dichas infecciones bacterianas e infecciones por protozoos y trastornos relacionados con dichas infecciones incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: neumonía, otitis media, meningitis, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, fibrosis quística (FQ) y mastoiditis relacionada con la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp. o *Pseudomonas* spp.; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C y G, *Clostridium diphtheriae* o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones de las vías respiratorias relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones no complicadas de la piel y del tejido blando, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos positivos a coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, estreptococos de los grupos C-F (estreptococos de colonias diminutas), *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp. o *Bartonella henselae*; infecciones no complicadas agudas de las vías urinarias relacionadas con infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; enfermedades transmitidas por vía sexual relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum* o *Nisseria gonorrhoeae*; enfermedades por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (envenenamiento por alimentos y síndrome de choque tóxico), o estreptococos de los grupos A, S y C; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacrocistitis relacionadas con infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* o *Listeria* spp.; enfermedad diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) relacionada con infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con la infección por *Cryptosporidium* spp., infección odontogénica relacionada con la infección por *Streptococcus viridans*; tos persistente relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; infección de la piel por *S. aureus*, *Propionibacterium acne*; aterosclerosis relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*; o similares.

Las infecciones bacterianas e infecciones por protozoos y los trastornos relacionados con tales infecciones que se pueden tratar o prevenir en animales incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis* o *Bordetella* spp.; enfermedad entérica de las vacas relacionada con infección por *E. coli* o protozoos (es decir, coccidios, criptosporidios, etc.), mastitis de las vacas lecheras relacionada con infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium* o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria porcina relacionada con infección por *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* o *Mycoplasma* spp.; enfermedad entérica porcina relacionada con infección por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp. o *Serpulina hyodysintariae*; penadizo en las vacas relacionada con infección por *Fusobacterium* spp.; metritis de las vacas relacionada con infección por *E. coli*; verrugas pilosas de las vacas relacionadas con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; conjuntivitis aguda en las vacas relacionada con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de las vacas relacionado con infección por protozoos (es decir, neosporium); infección del sistema urinario en perros y gatos relacionada con infección por *E. coli*; infecciones de piel y tejidos blandos en perros y gatos relacionadas con infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, estafilococos negativos a coagulasa o *P. multocida*; e infecciones de los dientes o la boca en perros y cabras relacionadas con infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Campylobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., *Trichomonas* spp. o *Prevotella* spp. Otras infecciones bacterianas e infecciones por protozoos y trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el método de la presente invención se mencionan en J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26.ª Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

65

Actividad antibacteriana

Se pueden usar ensayos de susceptibilidad para medir de manera cuantitativa la actividad *in vitro* de un agente antimicrobiano frente a un aislado bacteriano dado. Los compuestos se ensayan para la actividad antibacteriana *in vitro* mediante un método de microdilución. La concentración inhibitoria mínima (CIM) se determina en placas de microtítulo de 96 pocillos utilizando el medio de caldo apropiado para los aislados bacterianos observados. Los agentes antimicrobianos se diluyen de forma seriada (2 veces) en DMSO para producir un intervalo de concentración desde aproximadamente 64 µg/ml hasta aproximadamente 0,03 µg/ml. Los compuestos diluidos (2 µg/pocillo) se transfieren después a medio estéril, no inoculado (0,2 ml) mediante el uso de una estación de pipeteo de 96 puntas fijas. El inóculo para cada cepa bacteriana se estandariza a aproximadamente 5×10^5 UFC/ml mediante comparación óptica con un estándar de turbidez de McFarland de 0,5. Las placas se inoculan con 10 µl/pocillo de inóculo bacteriano ajustado. Las placas de 96 pocillos se cubren e incuban a 35 +/- 2 °C durante 24 horas en un entorno de aire ambiental. Después de la incubación, los pocillos de las placas se examinan visualmente mediante medición de la densidad óptica para la presencia de crecimiento (turbidez). La concentración más baja de un agente antimicrobiano a la que no se produce un crecimiento visible se define como la CIM. Los compuestos de la invención demostraron de forma general una CIM en el intervalo de aproximadamente 64 µg/ml a aproximadamente 0,03 µg/ml.

Todos los ensayos *in vitro* siguen las directrices descritas en el protocolo de las Normas Aprobadas M7-A7, publicadas por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

La invención proporciona adicionalmente composiciones y medios para el tratamiento de pacientes que padecen una afección inflamatoria que comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. Los ejemplos específicos de afecciones inflamatorias que se pueden tratar de acuerdo con la invención incluyen, aunque sin limitación, escleritis; epiescleritis; conjuntivitis alérgica; enfermedades inflamatorias pulmonares, en particular, fibrosis quística (FQ), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y sarcoidosis; proctosigmoiditis; rinitis alérgica; artritis; tendinitis; estomatitis aftosa; y la enfermedad inflamatoria del intestino.

La invención proporciona adicionalmente composiciones y medios para i) el tratamiento profiláctico de aquellos pacientes susceptibles a los síntomas de FQ que incluyen infección pulmonar e inflamación asociada con la FQ, ii) el tratamiento en la aparición inicial de los síntomas de infección pulmonar e inflamación asociada con la FQ y iii) el tratamiento de los síntomas en curso o recurrentes de infección e inflamación asociados con la FQ. De acuerdo con la invención, un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de la invención, se administra a un paciente que necesite tratamiento para la FQ, en una cantidad suficiente como para prevenir, disminuir o erradicar los síntomas de FQ que incluyen la inflamación pulmonar crónica e infección.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un agente de relleno, diluyente, material de encapsulado o formulación auxiliar no tóxica, sólida inerte, semisólida o líquida de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado, preferentemente mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intraesternal, inyección

intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

5 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo con la materia conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U. S. P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

20 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

30 Para prolongar el efecto de un fármaco, es a menudo deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por tanto de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco frente a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

40 Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

45 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de calcio y/o: a) cargas y extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, a) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender agentes tamponantes.

60 También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

65 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusoras que pueden

usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y los pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles también pueden contener propelentes habituales, como los clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Para la administración pulmonar, se formula una composición terapéutica de la invención y se administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante administración directa, por ejemplo, inhalación por el sistema respiratorio. Las formas de partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparadas para la práctica de la presente invención incluye partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño lo suficientemente pequeño como para pasar a través de la boca y de la laringe tras la inhalación y a los bronquios y alvéolos de los pulmones. La administración de los productos terapéutico en forma de aerosol, en particular, anticuerpos en forma de aerosol, se conoce en la materia (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 5.767.068 para VanDevanter et al., la Patente de Estados Unidos N.º 5.508.269 para Smith et al., y el documento WO 98/43.650 por Montgomery). También se encuentra una discusión de la administración pulmonar de los antibióticos en la Patente de Estados Unidos N.º 6.014.969.

De acuerdo con los medios para el tratamiento de la presente invención, las infecciones bacterianas, la fibrosis quística y las afecciones inflamatorias se tratan o se previenen en un paciente tal como un ser humano u otro animal administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en tales cantidades y durante el tiempo que sea necesario para lograr el resultado deseado.

Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico del sujeto tratado, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicada a cualquier tratamiento médico.

El efecto terapéuticamente eficaz puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto proporciona una indicación de o percibe un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito anteriormente puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg. Las dosis eficaces también variarán dependiendo de la vía de administración, así como la posibilidad de coutilización con otros agentes. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención la decidirá el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance de un buen criterio médico. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente concreto dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, género y dieta del paciente; del tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera contemporánea con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la práctica médica.

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano u otro animal en dosis única o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más normalmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para preparar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesite tal tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del(los) compuesto(s) de la presente invención por día en dosis única o en múltiples dosis.

Los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, intrarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica o mediante inhalación, con una dosificación que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, como alternativa, dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. La presente divulgación contempla la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como tratamiento crónico o agudo. La cantidad de principio activo que se puede combinar con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 % de compuesto activo (p/p). Como alternativa, tales preparaciones pueden contener desde aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % del compuesto activo.

Se pueden requerir dosis menores o mayores de las indicadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, afección o síntomas, la predisposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas, y el juicio del médico tratante.

Tras la mejora de la afección de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, se puede reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel al que la afección mejorada se mantiene cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requieren tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente el 1 al 100 % y más preferentemente entre aproximadamente el 5 al 95 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, de los compuestos de la presente invención. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación monodosis, mezclados junto con los compuestos de la presente invención en una única composición.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral a animales marinos mezclando dichas composiciones farmacéuticas en el alimento para animales marinos o se pueden disolver dichas composiciones farmacéuticas en el agua en el que están los animales marinos infectados, un método comúnmente denominado baño medicado. La dosificación para el tratamiento de los animales marinos difiere en función del fin de administración (prevención o cura de la enfermedad) y del tipo de administración, del tamaño y del punto de infección del animal marino a tratar. En general, una dosificación de 5 - 1000 mg, preferentemente de 20 - 100 mg por kg de peso corporal de animal marino se puede administrar por día, bien una vez o dividida en varias veces. Se reconocerá que la dosificación especificada anteriormente es solo un intervalo general que se puede reducir o aumentar en función de la edad, del peso corporal, de la afección o enfermedad, etc. del animal marino.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento son de acuerdo con el significado comúnmente conocido por un experto en la materia.

Abreviaturas

Las abreviaturas que pueden aparecer en los siguientes esquemas sintéticos y en los ejemplos son:

Ac para acetilo;
 AcOH para ácido acético;
 AIBN para azobisisobutironitrilo;
 BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo;
 Boc₂O para di-*tert*-butil-dicarbonato;
 Boc para *t*-butoxicarbonilo;
 Bpoc para 1-metil-1-(4-bifenilil)etil carbonilo;
 Bz para benzoílo;
 Bn para bencilo;
 BocNHOH para N-hidroxycarbamato de *tert*-butilo;
t-BuOK para *tert*-butóxido de potasio;
 Bu₃SnH para hidruro de tributilestaño;

	BOP para hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio;
	Salmuera para solución de cloruro sódico en agua;
	CDI para carbonildiimidazol;
5	CH ₂ Cl ₂ para diclorometano;
	CH ₃ para metilo;
	CH ₃ CN para acetonitrilo;
	Cs ₂ CO ₃ para carbonato de cesio;
	CuCl para cloruro de cobre(I);
10	CuI para yoduro de cobre(I);
	dba para dibencilideno acetona;
	dppb para difenilfosfino butano;
	DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
	DCC para N,N'-diciclohexilcarbodiimida;
15	DEAD para dietilazodicarboxilato;
	DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo;
	DIPEA o (i-Pr) ₂ EtN para N,N,-diisopropiletil amina;
	periyodinano de Dess-Martin para 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona;
	DMAP para 4-dimetilaminopiridina;
20	DME para 1,2-dimetoxietano;
	DMF para N,N-dimetilformamida;
	DMSO para dimetilsulfóxido;
	DPPA para difenilfosforil azida;
	EDC para N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida;
25	EDC HCl para clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida;
	EtOAc para acetato de etilo;
	EtOH para etanol;
	Et ₂ O para éter dietílico;
	HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio;
30	HCl para cloruro de hidrógeno;
	HOBT para 1-hidroxibenzotriazol;
	K ₂ CO ₃ para carbonato potásico;
	<i>n</i> -BuLi para <i>n</i> -butillitio;
	<i>i</i> -BuLi para <i>i</i> -butillitio;
35	<i>t</i> -BuLi para <i>t</i> -butillitio;
	PhLi para fenil litio;
	LDA para diisopropilamida de litio;
	TMEDA para N,N,N',N'-tetrametiletildiamina;
	LiTMP para 2,2,6,6-tetrametilpiperidinato de litio;
40	MeOH para metanol;
	Mg para magnesio;
	MOM para metoximetilo;
	Ms para mesilo o -SO ₂ -CH ₃ ;
	Ms ₂ O para anhídrido metanosulfónico o anhídrido de mesilo;
45	NaN(TMS) ₂ para bis(trimetilsilil)amida de sodio;
	NaCl para cloruro sódico;
	NaH para hidruro sódico;
	NaHCO ₃ para bicarbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico;
	Na ₂ CO ₃ para carbonato sódico;
50	NaOH para hidróxido sódico;
	Na ₂ SO ₄ para sulfato sódico;
	NaHSO ₃ para bisulfito sódico o hidrogenosulfito de sodio;
	Na ₂ S ₂ O ₃ para tiosulfato sódico;
	NH ₂ NH ₂ para hidrazina;
55	NH ₄ HCO ₃ para bicarbonato de amonio;
	NH ₄ Cl para cloruro de amonio;
	NMMO para N-óxido de N-metilmorfolina;
	NaIO ₄ para peryodato sódico;
	Ni para níquel;
	OH para hidroxilo;
60	OsO ₄ para tetróxido de osmio;
	TEA o Et ₃ N para trietilamina;
	TFA para ácido trifluoroacético;
	THF para tetrahidrofurano;
	TPP o PPh ₃ para trifenilfosfina;
65	Troc para 2,2,2-tricloroetil carbonilo;
	Ts para tosilo o -SO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₃ ;

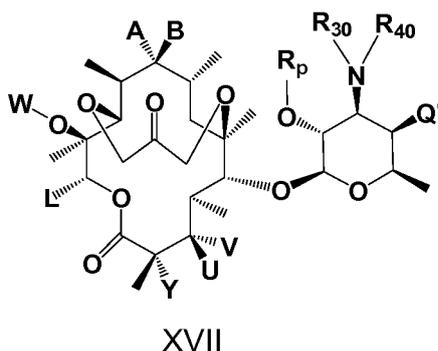
- Ts₂O para anhídrido toilsulfónico o anhídrido de tosilato;
 TsOH para ácido p-tolilsulfónico;
 Pd para paladio;
 Ph para fenilo;
 5 POPd para diclorobis(di-terc-butilfosfinito-κP)paladato(II) de dihidrógeno;
 Pd₂(dba)₃ para tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0);
 Pd(PPh₃)₄ para tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0);
 PdCl₂(Ph₃P)₂ para trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II);
 Pt para platino;
 10 Rh para rodio;
 Ru para rutenio;
 TBS para *terc*-butil dimetilsililo; o
 TMS para trimetilsililo;
 TMSCl para cloruro de trimetilsililo.

Métodos sintéticos

- Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los que pueden prepararse los compuestos de la invención.
 20 Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los que pueden prepararse los compuestos de la invención.

Un intermedio preferido para la preparación de los compuestos de la invención es un compuesto representado por la fórmula XVII ilustrada a continuación

25

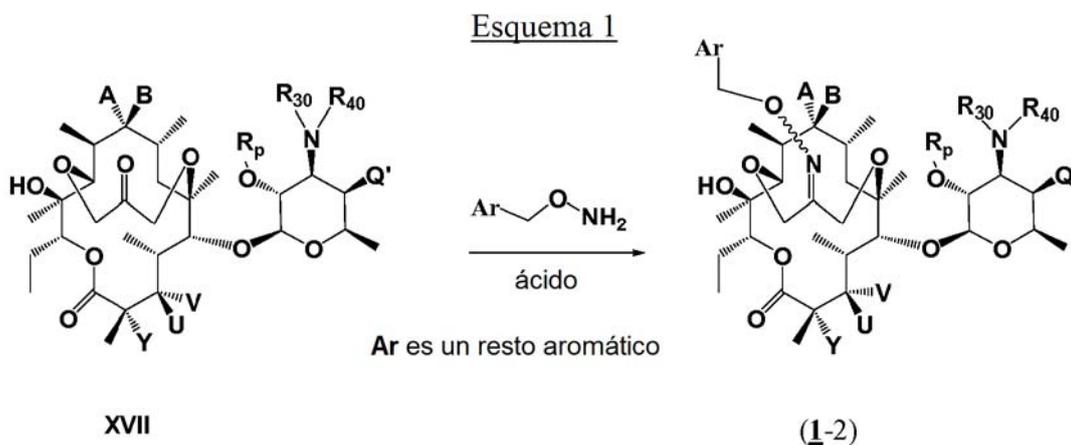


en donde R_p, L, U, V, W, A, B, R₃₀, R₄₀, Q' e Y son como se han definido anteriormente.

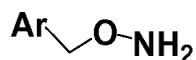
- 30 Los esquemas 1 - 2 describen procesos para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula XVII, que son útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención, se preparan a partir de eritromicina, usando los procedimientos descritos en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.878.691 y 7.129.221.

35

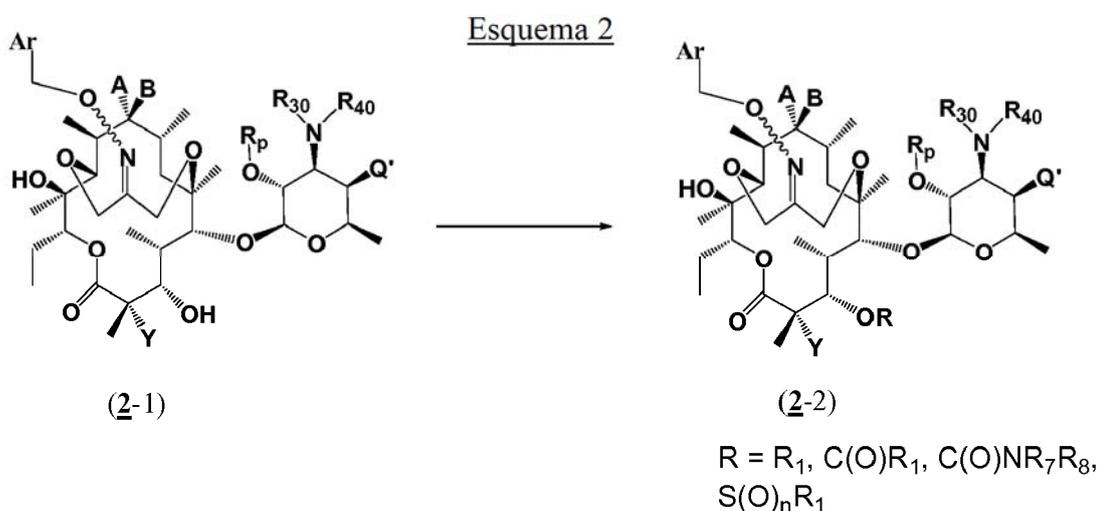


El esquema 1 ilustra un proceso de preparación de compuestos de la presente invención convirtiendo la cetona puenteada de VIII en una oxima de fórmula (1-2) usando la hidroxilamina sustituida adecuada de la fórmula:



5 donde BA es como se ha definido anteriormente. Esta formación de la oxima puede lograrse, usando la hidroxilamina sustituida adecuada en condiciones ácidas o básicas en una serie de disolventes. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico y p-toluenosulfonato de piridinio y similares. Análogamente, las bases representativas incluyen, pero sin limitación, trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina y similares. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo y similares. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en etanol usando ácido clorhídrico acuoso. La temperatura de reacción es, en general, pero sin limitación, de -20 °C a 40 °C y el tiempo de reacción es de 1 a 8 horas, preferentemente, la reacción se realiza a 0 °C.

15



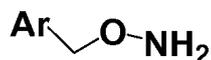
20 El esquema 2 ilustra el procedimiento mediante el que los compuestos de fórmula (2-1) pueden convertirse en compuestos de fórmula (2-2) por tratamiento con isocianatos de fórmula R₁-NCO, cloruros de ácido de fórmula R₁-C(O)Cl o isocianatos de alquilo en presencia de bases, tales como, pero sin limitación, hidruro sódico, hidruro de potasio, *tert*-butóxido de potasio, hidróxido potásico, KHMDS y similares. La reacción se realiza típicamente en disolventes apróticos, tales como, pero sin limitación, THF, DMSO, DMF o dioxano y similares. La temperatura de la reacción es de 25 °C a 80 °C. El tiempo de reacción preferido es de 5 a 20 horas.

25 Como alternativa, algunos de los compuestos de éster de fórmula (2-2) pueden prepararse tratando compuestos de fórmula (2-1) con ácidos de fórmula R₁-C(O)OH en presencia de bases, tales como, pero sin limitación Et₃N, Piridina,

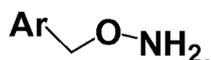
30 DMAP y agentes de acoplamiento, tales como, pero sin limitación EDC, BOPCl, HATU y similares en disolventes apróticos, tales como, pero sin limitación, diclorometano, cloruro de etileno, THF, DMF, acetonitrilo y similares a una temperatura de 25 °C a 80 °C y el tiempo de reacción es de 2 a 24 horas.

35 Los compuestos de fórmula (2-1) también pueden tratarse con alil carbonato de *tert*-butilo sustituido en presencia de un catalizador de paladio y un aditivo de fosfina para dar éteres de alilo.

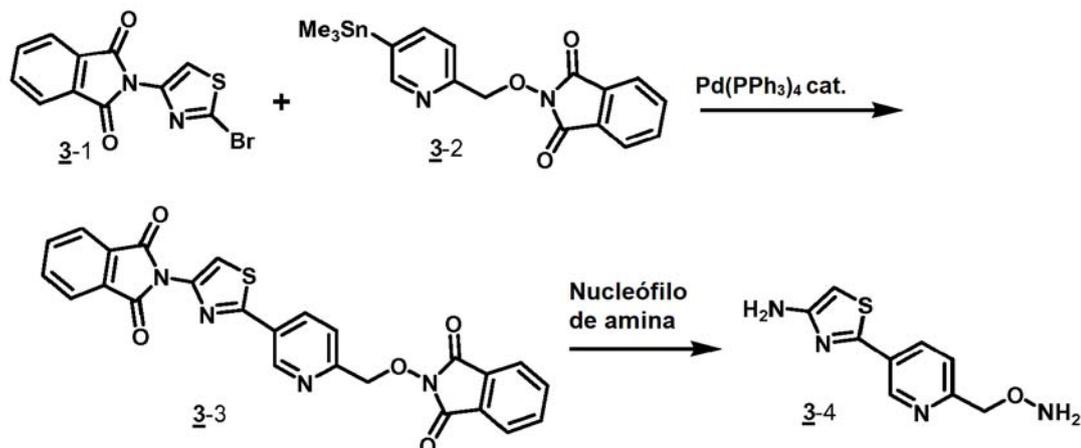
Los intermedios de fórmula



40 pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el esquema 3 y el esquema 4 son algunos de los métodos disponibles para preparar

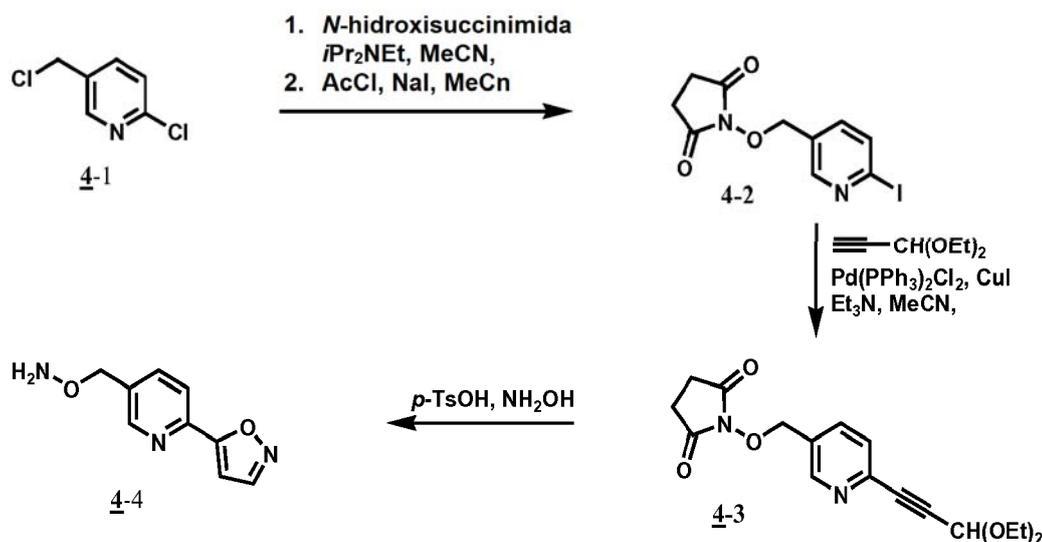


Esquema 3



El compuesto 3-1 puede acoplarse con el compuesto 3-2 en una serie de condiciones de acoplamiento de paladio(0) en diversos disolventes, tales como tolueno, THF, DMF y similares o combinaciones de los mismos a 70-160°C durante 1-24 horas. El biarilo 3-3 resultante puede convertirse en la hidroxilamina 3-4 correspondiente en presencia de una base, tal como amoniaco, metil amina, hidrazina y similares en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol a temperatura ambiente hasta 60°C.

Esquema 4

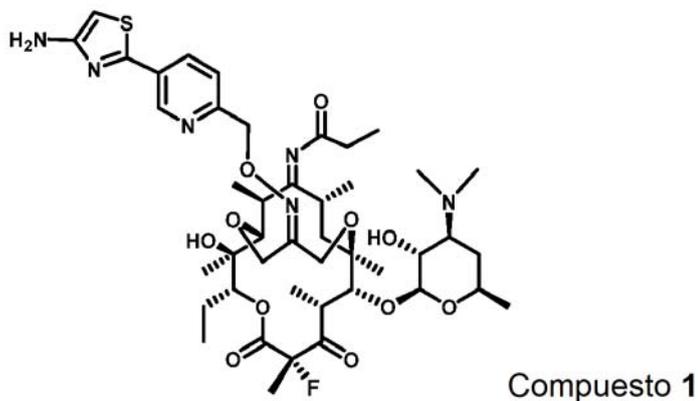
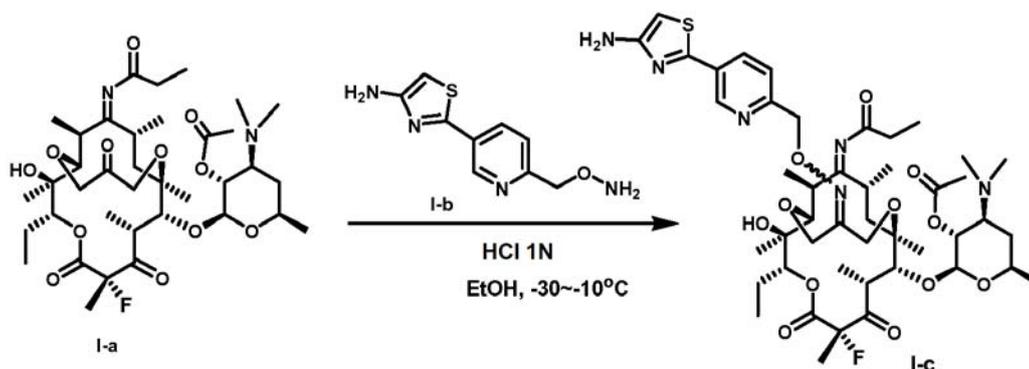


El compuesto 4-1 se alquila con una hidroxil amina protegida, tal como hidroxil amina de N -Boc o N -hidroxisuccinimida en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, THF, DMF y similares o combinaciones de los mismos. El producto alquilado resultante se sustituyó con una fuente de yoduro para convertir el cloruro de piridilo en el yoduro de piridilo 4-2. El compuesto 4-2 se acopla con un resto acetilínico en presencia de una fuente de paladio(0) en una serie de condiciones de acoplamiento de Pd para proporcionar el compuesto 4-3 que se hace reaccionar adicionalmente con una hidroxilamina y se cicla en un compuesto 4-4 en presencia de un ácido prótico, tal como HCl, MeSO_3H o ácido p -tolueno sulfónico y similares.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que están destinados únicamente ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Los compuestos no abarcados por las reivindicaciones adjuntas no pertenecen a la invención.

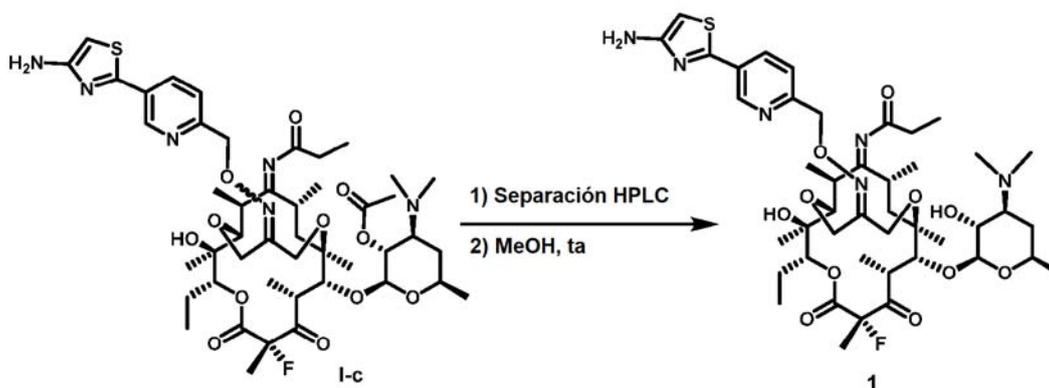
Ejemplo 1

5 Etapa 1a:

10 A una mezcla de I-a (1,024 g, 1,378 mmol) y O-[5-(4-aminotiazol-2-il)-piridin-2-ilmetil]-hidroxilamina (Ib, 306 mg, 1,378 mmol) en etanol (17 ml) se le añadió gota a gota solución ac. de HCl 1 N (2,07 ml) a -30°C y se agitó a entre -30°C y -10°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (200 ml), se lavó con solución ac. de NaHCO_3 (50 ml), agua (50 ml) y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice usando acetona al 30% en acetato de etilo para dar el compuesto del título I-c en forma de una espuma de color amarillo pálido. E/Z= 3,4:1. EM: (IEN) m/z (M+H)⁺ 947,7.

15

Etapa 1b:



20

Se purificó I-c obtenido anteriormente por RP-HPLC para proporcionar un isómero E puro, que se disolvió en metanol (10 ml), se mantuvo a temperatura ambiente durante 32 horas para retirar el grupo protector 2'-OAc y se evaporó para proporcionar el compuesto del título 1 en forma de una espuma de color naranja pálido.

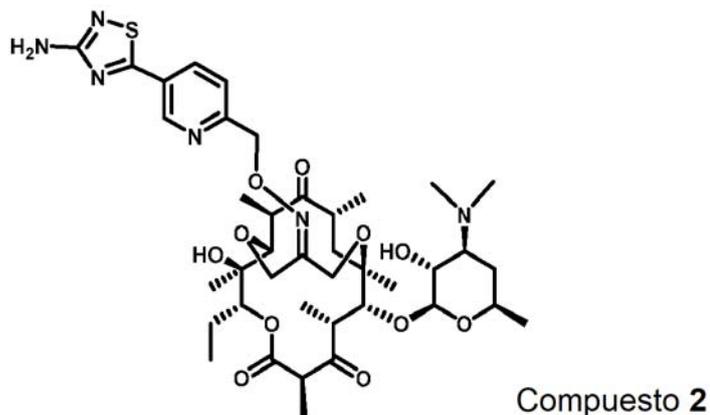
25

EM: (IEN) m/z (M+H)⁺ 905,4.RMN ¹³C (CDCl₃): δ 205,1, 204,9, 187,3, 176,9, 164,7, 164,5, 162,3, 159,2, 157,3, 154,2, 146,5, 133,4, 128,3, 121,3,

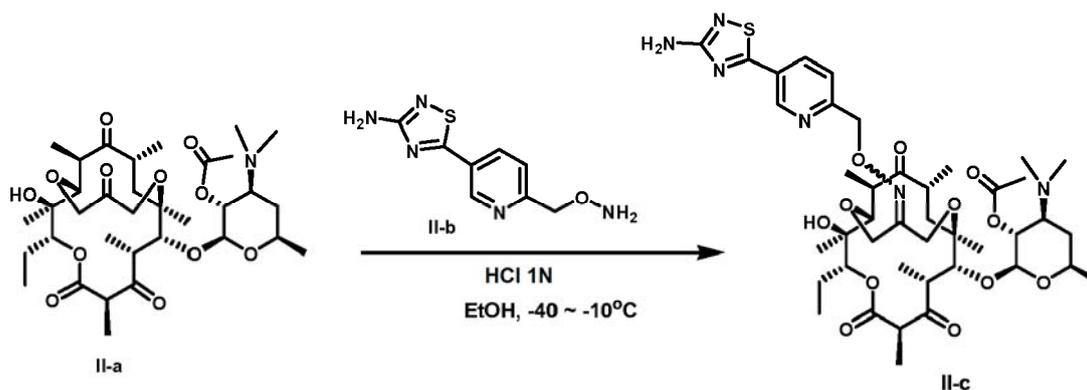
103,9, 99,5, 97,9, 90,8, 79,4, 76,3, 73,5, 70,4, 69,6, 65,8, 62,9, 62,3, 41,1, 40,2, 38,7, 31,0, 29,6, 28,1, 24,3, 24,1, 22,9, 21,2, 20,6, 17,1, 14,7, 14,2, 12,4, 8,6.

Ejemplo 2

5



Etapa 2a:

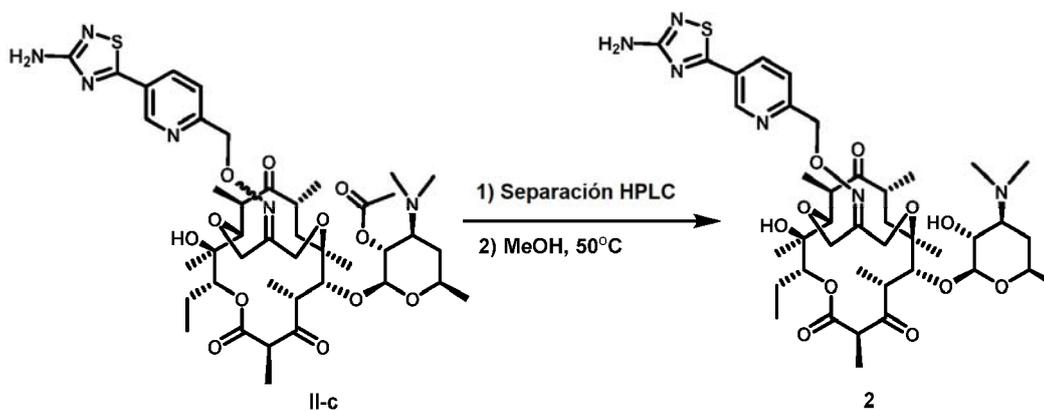


10

A una mezcla de II-a (120 mg, 0,18 mmol) y O-[5-(3-amino-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-piridin-2-ilmetil]-hidroxilamina (II-b, 0,18 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió gota a gota HCl 1N (0,27 ml) a -40°C y se agitó a entre -30°C y -10°C durante 30 min. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml), se lavó con solución ac. saturada de NaHCO_3 (5 ml), agua (5 ml) y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título II-c en bruto en forma de una espuma de color blanco. E/Z= 2,0:1. EM: (IEN) m/z (M+H)⁺ 875,5.

15

Etapa 2b:



20

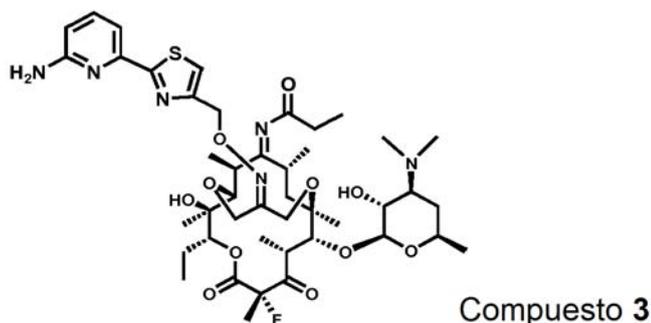
Se purificó II-c obtenido anteriormente por RP-HPLC para proporcionar un isómero E puro, que se disolvió en metanol (3 ml), se mantuvo a 50°C durante 3 horas para retirar el grupo protector 2'-OAc y se evaporó para proporcionar el compuesto del título 2 en forma de una espuma de color blanco.

EM: (IEN) m/z (M+H)⁺ 833,5.

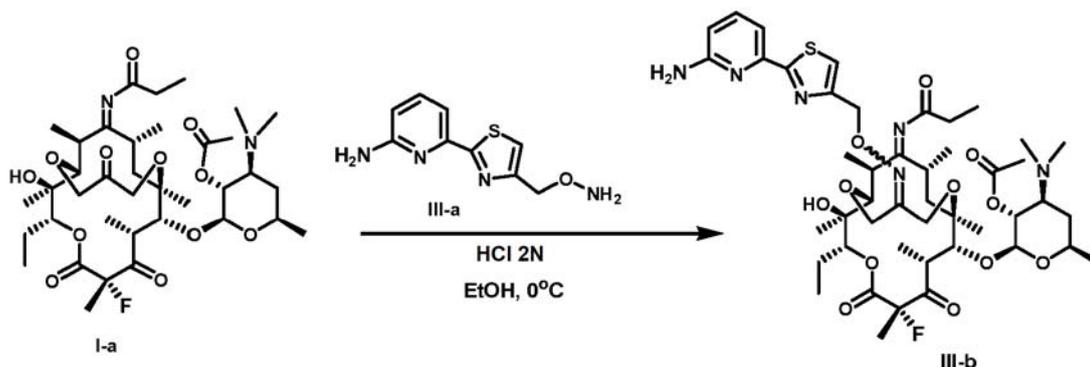
RMN ¹³C (CDCl₃): δ 217,6, 205,6, 184,6, 170,4, 168,3, 161,9, 154,1, 147,5, 134,9, 125,6, 122,3, 103,2, 79,5, 78,8, 76,7, 76,5, 75,9, 75,6, 70,5, 69,7, 66,0, 62,8, 62,0, 51,0, 47,1, 46,1, 40,4, 39,3, 39,2, 28,5, 23,4, 21,4, 20,3, 18,5, 18,0, 14,6, 14,2, 12,4, 12,2.

5

Ejemplo 3



10 Etapa 3a:

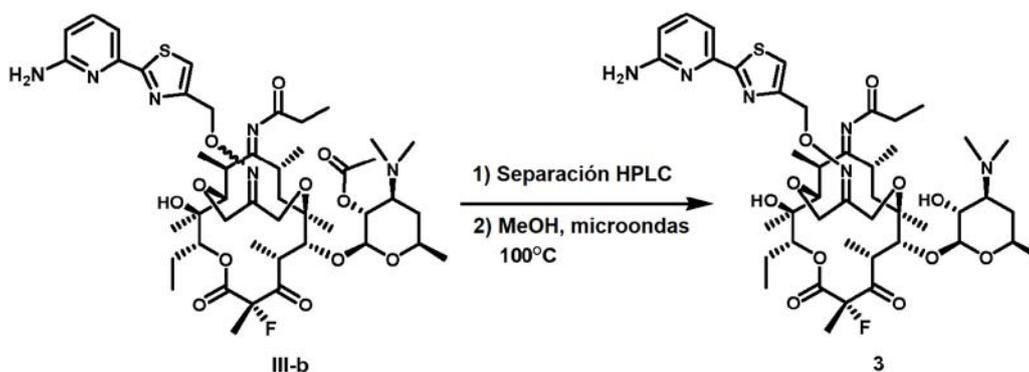


15 A una solución de O-[2-(6-aminopiridil-2-il)-tiazol-4-ilmetil]-hidroxilamina (III-a, 655 mg, 2,7 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió HCl 2N (2,7 ml) a 0°C y se agitó durante 5 min. Después, se añadió I-a (2,0 g, 2,7 mmol) a la mezcla de reacción en una porción y se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetona al 50% en hexanos para dar el compuesto del título III-b (1,84 g) en forma de una espuma de color blanco. E/Z= 2,7:1.

20

EM: (IEN) m/z (M+H)⁺ 947,8.

Etapa 3b:



25

Se purificó III-b obtenido anteriormente por RP-HPLC para proporcionar un isómero E puro (660 mg), que se disolvió en metanol (15 ml), se calentó en microondas a 100°C durante 15 min para retirar el grupo protector 2'-OAc y se

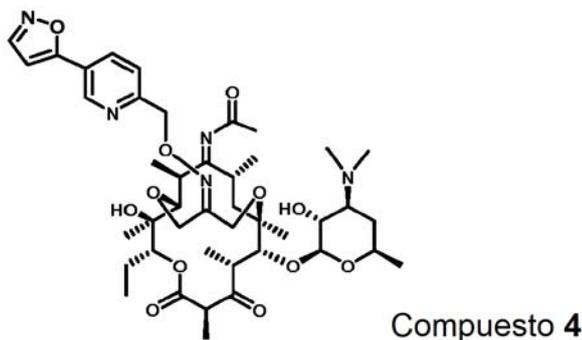
evaporó para proporcionar el compuesto del título 3 en forma de una espuma de color blanco.

EM: (IEN) m/z (M+H)⁺ 905,6.

RMN ¹³C (CDCl₃):

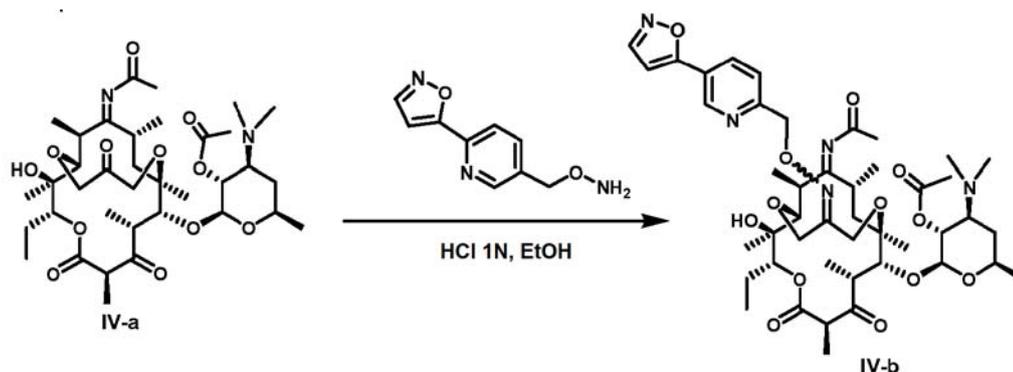
205,1, 204,9, 187,3, 169,3, 157,9, 154,3, 149,5, 138,5, 118,3, 110,1, 109,6, 103,9, 99,5, 97,8, 79,4, 76,3, 73,3, 72,0, 70,3, 69,6, 65,7, 62,9, 41,0, 40,2, 31,0, 28,1, 24,3, 23,0, 21,2, 20,6, 17,1, 14,7, 14,2, 12,4, 8,6.

Ejemplo 4



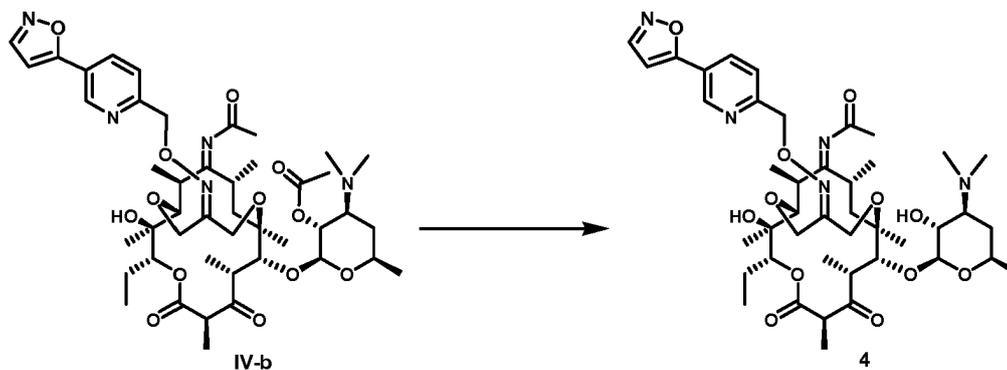
10

Etapa 4a:



- 15 En una solución de O-(6-Isoxazol-5-il-piridin-3-ilmetil)-hidroxilamina (4,2 mmol como máximo) en EtOH (30 ml) y HCl (ac. 1,0 M, 20 ml, 20 mmol) se cargó la cetona puenteada IV-a (3,30 g, 4,2 mmol) a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 1,5 horas antes de neutralizarla con NaHCO₃ sólido y se neutralizó (EtOAc - H₂O). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se cromatografió (sílice, hexanos - EtOAc) para dar el compuesto deseado IV-b (3,22 g, 87%) en forma de una mezcla de oxima E/Z (4:1).
- 20 EM: (IEN) m/e : 884,42 (M+H)⁺. Se separaron 1,075 g de esta mezcla mediante RP-HPLC para proporcionar 530 mg de isómero E puro.

Etapa 4b:



25

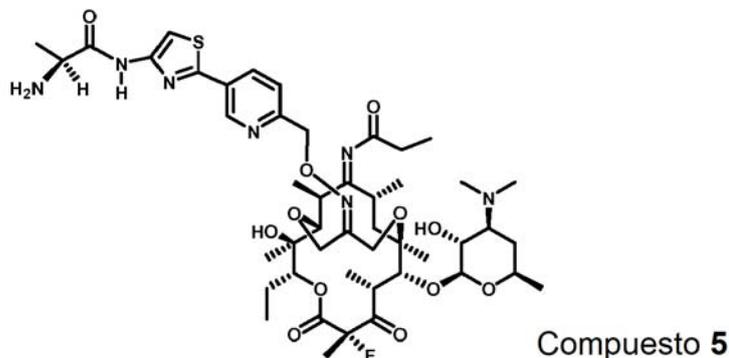
Se mantuvo una solución del compuesto de la etapa 4a (546 mg) en MeOH a temperatura ambiente durante 63 horas antes de evaporarla y secarla para dar el compuesto del título 4 (520 mg, 100%).

EM: (IEN) m/e : 842,39 (M+H)⁺; RMN ¹³C (CDCl₃): δ 205,8, 184,7, 177,9, 169,0, 167,9, 154,3, 151,3, 150,0, 145,9,

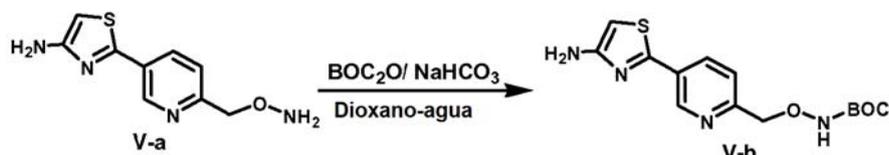
137,1, 134,8, 120,8, 103,0, 101,6, 79,4, 79,2, 76,8, 75,6, 74,7, 73,2, 70,4, 73,2, 70,4, 69,6, 66,2, 63,0, 62,8, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 37,2, 28,8, 25,3, 23,8, 21,4, 20,2, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,6, 13,0.

Ejemplo 5

5



Etapa 5a:

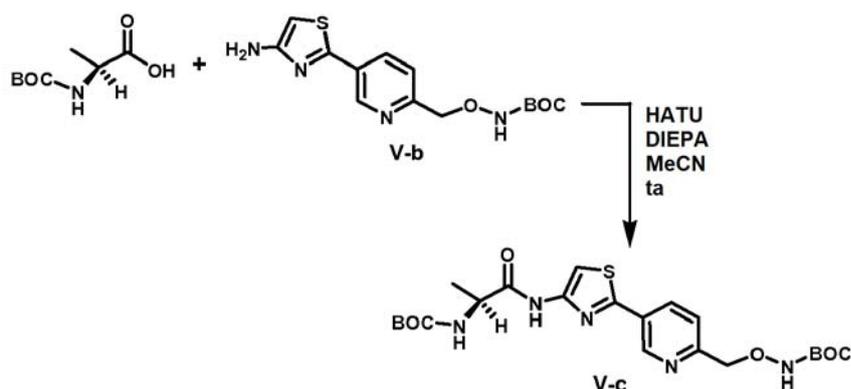


10

Una mezcla de O-[5-(4-Aminotiazol-2-il)-piridin-2-ilmetil]-hidroxilamina (I-b, 31,54 mmol) en dioxano-agua (1:1, 316 ml) se enfrió a 0°C. Se añadieron sucesivamente bicarbonato de sodio (3,15 g, 37,85 mmol) y BOC-anhídrido (7,57 g, 34,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El sólido se filtró a través de un embudo fritado, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título V-b (5,65 g) en forma de un sólido de color blanco. El segundo sólido obtenido del filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-7% (contenido en amoníaco 0,5N) en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título V-b (1,713 g) en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento combinado (7,363 g, 73%). EM: (IEN) m/z (M+H) 323,2.

15

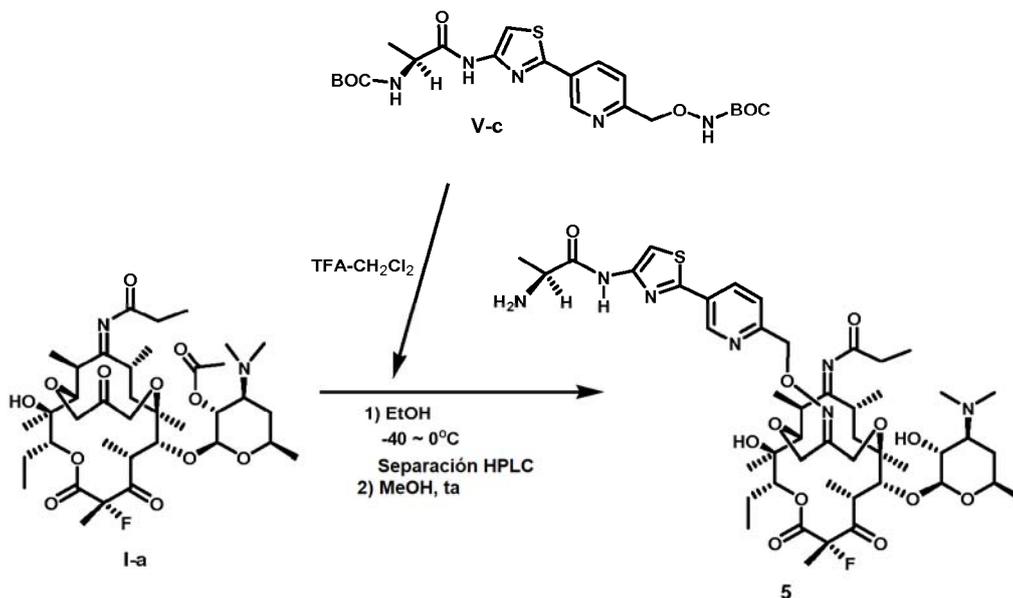
Etapa 5b:



25 A una mezcla de BOC L-alanina (189,2 mg, 1,0 mmol), V-b (306 mg, 0,95 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (0,348 ml, 2,0 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se le añadió HATU (456 mg, 1,2 mmol) en porciones a temperatura ambiente y se agitó durante 70 min. Se añadieron 0,1 equivalentes adicionales de BOC L-alanina a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con acetato de isopropilo (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), agua (20 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-55% en hexanos para dar el compuesto del título V-c (324 mg, 69%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

30 EM: (IEN) m/z (M+H) 494,1.
 35 RMN ^{13}C (en CD_3OD): δ 173,9, 162,6, 159,2, 150,1, 147,2, 135,7, 130,3, 124,6, 104,1, 82,5, 80,9, 79,1, 51,9, 39,0, 28,9, 28,7, 18,6.

Etapa 5c:



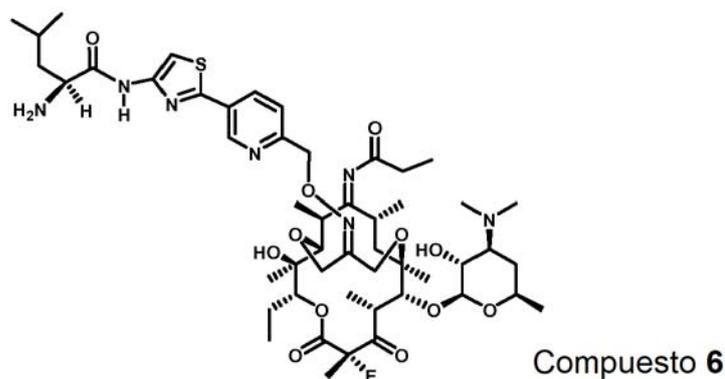
- 5 Una solución de V-c (296 mg, 0,6 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se enfrió a 0°C, se trató con ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó al vacío, se disolvió en cloruro de metileno (3 ml) y se evaporó al vacío (repetido una vez). El residuo se disolvió en etanol (8,6 ml) y se enfrió a -40°C. Después, se añadió I-a (446 mg, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción en porciones y se dejó calentar lentamente hasta 0°C durante 40 min. Después de enfriarse a -30°C, se añadió I-a (22 mg) adicional a la reacción y se dejó calentar lentamente hasta 0°C durante 20 min. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x10 ml), agua (5 ml) y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad (E/Z= 12,5:1 mediante RP-HPLC analítica). El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa usando acetonitrilo al 50% en solución acuosa de acetato amónico 20mM como fase móvil para proporcionar un isómero E puro. Por lo tanto, el isómero E puro se disolvió en metanol (10 ml), se mantuvo a temperatura ambiente durante 48 horas y se evaporó para dar el compuesto del título 5 (322 mg, 55% en dos etapas) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

EM: (IEN) m/z (M+H) 976,2.

EM: (IEN) m/z (M+H) 976,7.

- 20 RMN ¹³C (en CDCl₃): δ 205,4, 205,1, 187,6, 177,1, 174,0, 165,0, 164,8, 162,0, 160,0, 154,6, 148,3, 146,9, 134,0, 128,2, 121,8, 104,0, 102,1, 99,8, 98,1, 80,4, 79,7, 76,5, 73,8, 70,6, 69,6, 66,0, 63,2, 62,6, 51,1, 41,4, 40,3, 39,0, 37,6, 31,3, 28,8, 24,6, 24,4, 23,2, 21,8, 21,4, 20,9, 17,4.

Ejemplo 6:



25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 5 reemplazando la Boc-L-alanina con Boc-L-leucina.

30

Datos de espectrometría de masas para:

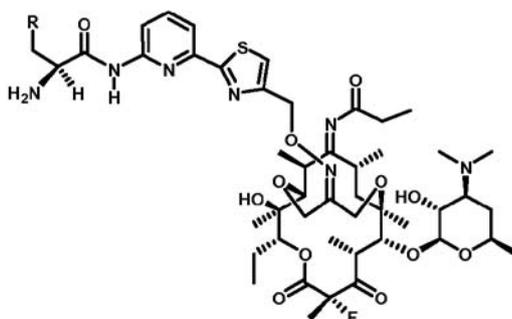


- 5 EM: (IEN) m/z (M+H) 536,2.
 RMN ¹³C (en CD₃OD): δ 173,8, 162,4, 159,2, 150,0, 147,2, 135,7, 130,3, 124,6, 104,2, 82,5, 80,9, 79,2, 55,0, 42,5, 28,9, 28,7, 26,2, 23,7, 22,2.

Datos de espectrometría de masas para el compuesto del título 6:

- 10 EM: (IEN) m/z (M+H) 1018,5.
 RMN ¹³C (en CDCl₃): δ 205,4, 205,1, 187,6, 177,2, 174,0, 165,0, 164,8, 162,0, 160,0, 154,6, 148,4, 146,9, 133,9, 128,2, 121,7, 110,0, 104,1, 102,1, 99,8, 98,1, 80,4, 79,7, 76,5, 73,8, 70,6, 69,7, 66,0, 63,2, 62,6, 53,9, 44,2, 41,3, 40,3, 39,0, 37,5, 31,3, 28,6, 25,2, 24,6, 24,4, 23,6, 23,2, 21.

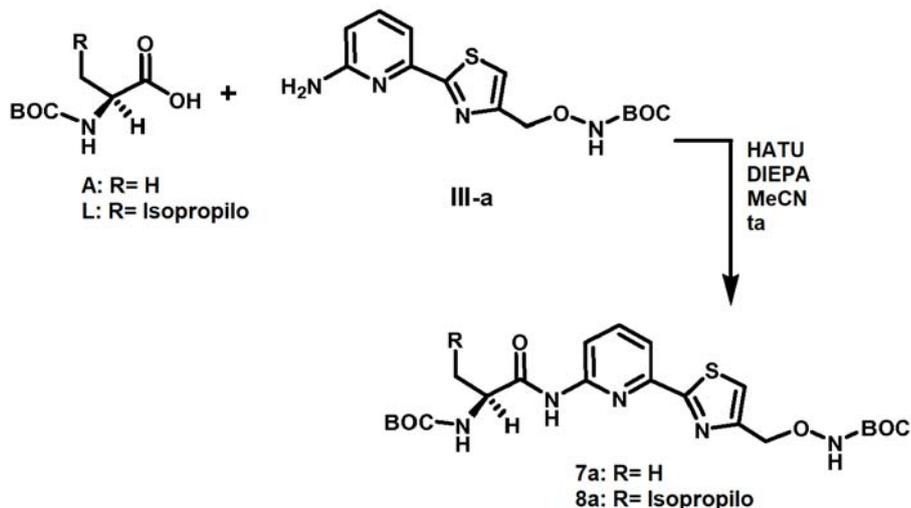
- 15 Ejemplo 7-8



Compuesto 7: R= H
 Compuesto 8: R= Isopropilo

Etapa 7a:

20



- R= H: El compuesto del título 7a se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación de V-c (ejemplo 5, etapa 5b). EM: (IEN) m/z (M+H) 494,3. RMN ¹³C (en CDCl₃) δ: 171,8, 168,9, 157,0, 153,0, 150,9, 149,4, 139,5, 120,9, 116,0, 115,1, 82,1, 73,7, 28,5, 28,4, 18,1.

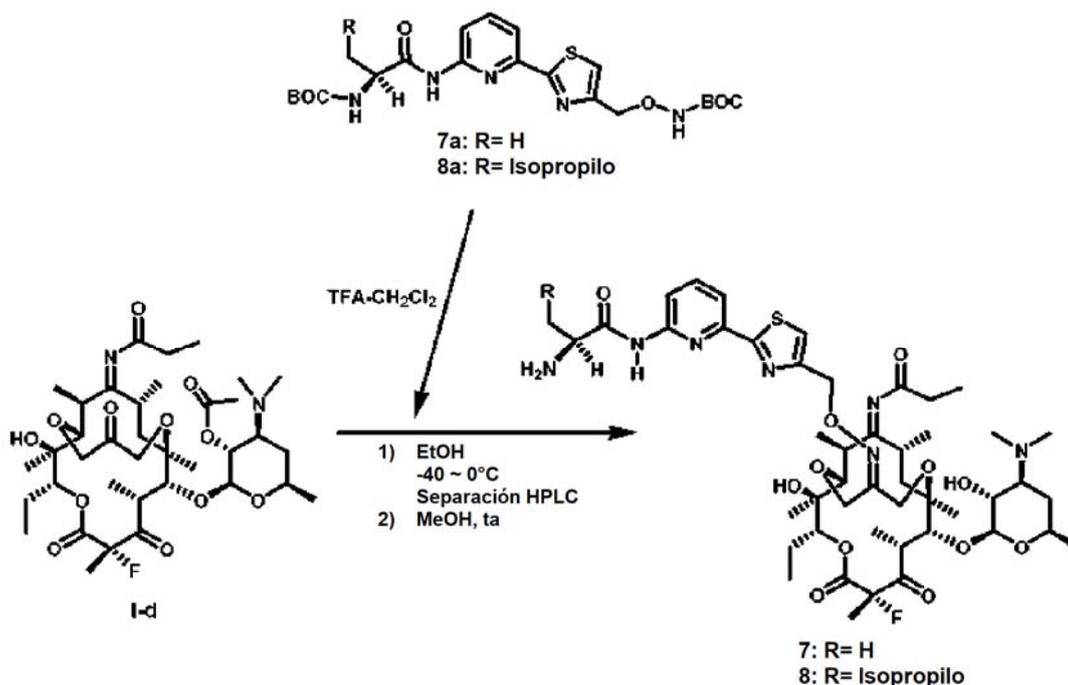
25

Etapa 8a:

R= Isopropilo: El compuesto del título 8a se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación de 5a (ejemplo 5, etapa 5b). EM: (IEN) m/z (M+H) 536,3.

5

Etapa 7b y 8b:



10 Etapa 7b:

R= H: El compuesto del título 7 (R= H) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación de 5 (ejemplo 5, etapa 5c).

EM: (IEN) m/z (M+H) 976,4.

15 RMN ¹³C (en CDCl₃) δ: 205,4, 205,2, 187,5, 177,1, 174,9, 168,5, 165,0, 164,8, 154,9, 154,1, 151,0, 149,8, 139,5, 119,0, 115,9, 114,5, 104,2, 99,8, 98,1, 80,3, 79,7, 76,6, 73,7, 72,2, 70,6, 69,9, 66,1, 63,1, 62,6, 51,6, 41,3, 40,5, 39,0, 37,5, 31,3, 29,9, 28,4, 24,6, 24,4, 23,2, 21,8, 21,5, 20,9.

Etapa 8b

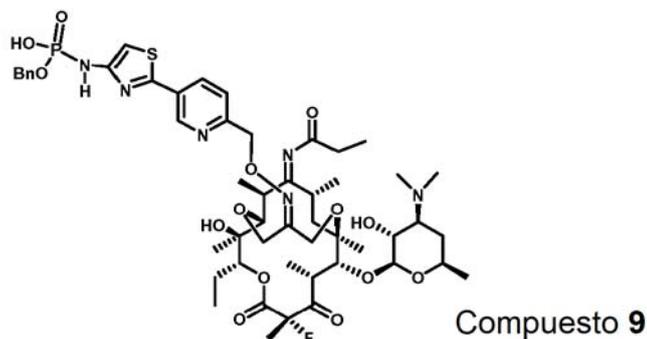
20

R= Isopropilo: El compuesto del título 8 (R= isopropilo) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la preparación de 5 (ejemplo 5, etapa 5c).

EM: (IEN) m/z (M+H) 1018,5.

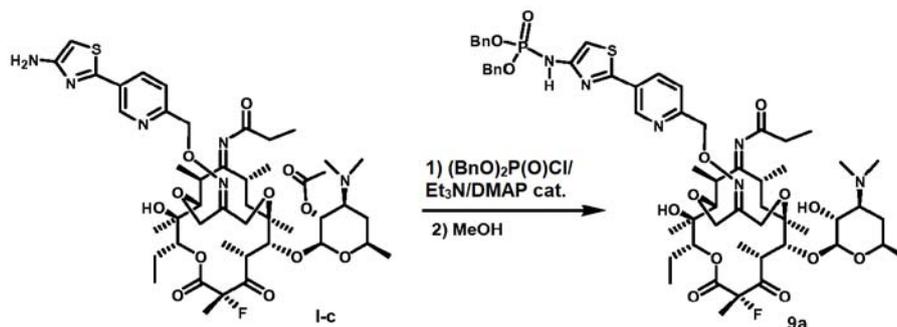
25 RMN ¹³C (en CDCl₃) δ: 205,4, 205,2, 187,5, 177,2, 174,9, 168,5, 165,0, 164,8, 154,9, 154,1, 151,0, 149,8, 139,5, 119,0, 115,8, 114,6, 104,2, 99,8, 98,1, 80,3, 79,7, 76,6, 73,7, 72,2, 70,6, 69,9, 66,0, 63,1, 62,6, 54,3, 44,1, 41,3, 40,5, 39,0, 37,6, 31,3, 29,9, 28,4, 25,2, 24,6, 24,4, 23,6, 23,2.

Ejemplo 9



30

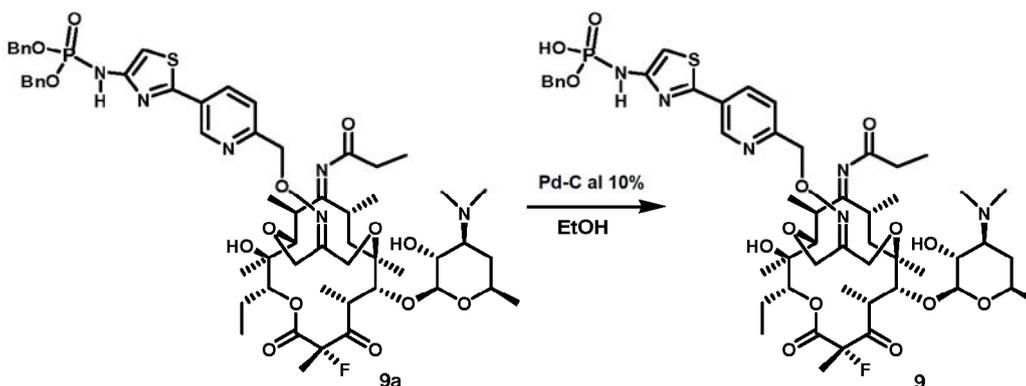
Etapa 9a:



- 5 A una mezcla de I-c (1,1 g, 1,16 mmol) y cloruro de dibencilfosforilo al 10% (1,45 ml) en tolueno se le añadió trietilamina (0,3 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP, 5 mg). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml), agua (10 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetona al 40-80% en hexanos para dar el producto *N*-fosforilado (210 mg, 15%) en forma de una espuma de color amarillo (EM: (IEN) m/z (M+H) 1207,9. La espuma resultante se disolvió en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 16h y se evaporó para proporcionar el compuesto del título 9a. EM: (IEN) m/z (M+H) 1165,7.

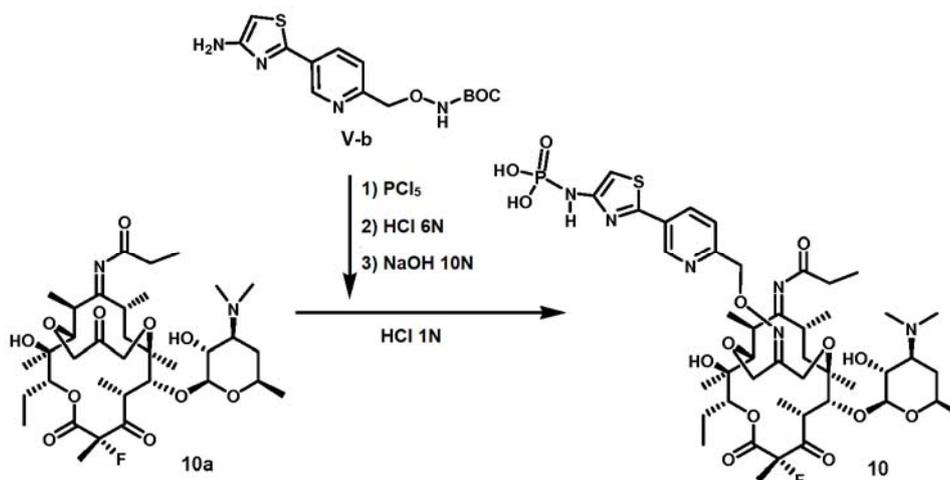
Etapa 9b:

15



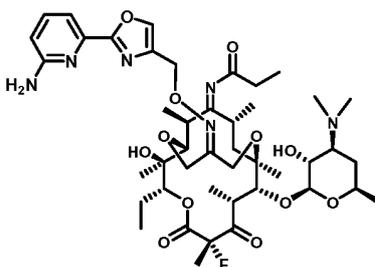
- 20 Se desgasificó una mezcla de 9a (28 mg) y paladio al 10% sobre carbono (10% Pd-C, 30 mg) en etanol (3 ml) y se rellenó con hidrógeno gas. Se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno (110,31 kPa, 16psi) durante 17h para dar el compuesto del título 9. EM: (IEN) m/z (M+H) 1075,6.

Ejemplo 10



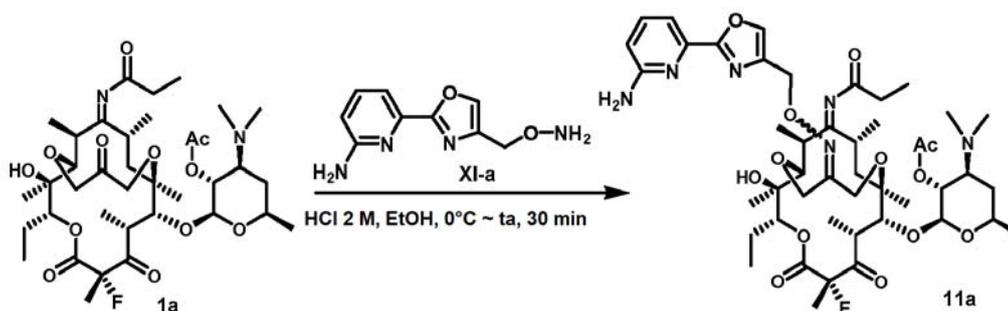
A una mezcla de pentacloruro fosforoso (458 mg, 2,2 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió gota a gota V-b (644 mg, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) a 0°C durante 5 min. Se añadió gota a gota HCl 6N (1 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0°C y se agitó vigorosamente durante 1 h. Después de evaporarse, se disolvió en agua (8 ml), se enfrió a 0°C, se diluyó con etanol (20 ml) y se neutralizó con hidróxido sódico 10N (1,8 ml). Después, se añadió 10a (981 mg, 1,4 mmol), se enfrió a -30°C y se diluyó adicionalmente añadiendo acetonitrilo (10 ml). Se añadió gota a gota HCl 1N (3 ml) a la reacción, se diluyó con agua (20 ml) y se dejó calentar lentamente hasta -10°C con agitación durante 50 min. Se añadió HCl 1N (0,5 ml) adicional y se dejó calentar lentamente hasta 0°C durante 30 min. La reacción se neutralizó añadiendo amoníaco concentrado y se evaporó. La reacción se filtró y se secó para dar un producto en bruto, que se purificó con una columna C₁₈ RP usando metanol al 0-50% (NH₃ 0,5N) en agua como fase móvil y se liofilizó para dar el compuesto del título 10.

Ejemplo 11.



15

Etapa 11a:



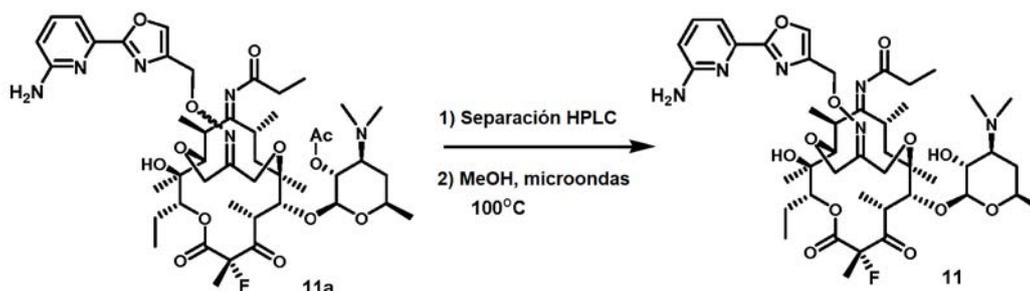
20

A una solución de la hidroxilamina XI-a (187 mg, 0,91 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió solución acuosa de HCl 2 M (0,37 ml, 0,74 mmol) a 0°C. Después de agitar 5 min, se añadió la cetona puenteada 1a en forma de un sólido en una porción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 50% en hexano para proporcionar 408 mg (rendimiento del 60%) del compuesto del título 11a en forma de una mezcla de la oxima puenteada (E/Z = 5:1). EM: (IEN) m/z (M+H) 931,6.

25

Etapa 11b:

30



Se separó la mezcla de E,Z de la etapa 11a mediante HPLC para dar 172 mg del isómero E y 27 mg del isómero Z. El isómero E (172 mg) se sometió a microondas en MeOH (10 ml) a 100°C durante 12 min. La solución de reacción se concentró a sequedad, el residuo se secó adicionalmente al vacío para proporcionar el compuesto del título 11.

35

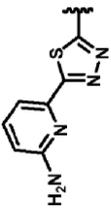
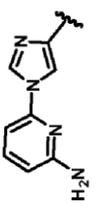
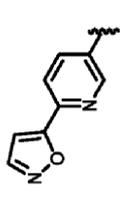
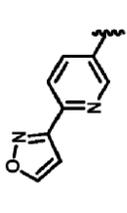
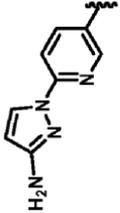
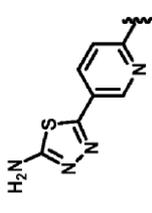
ES 2 691 252 T3

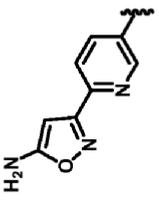
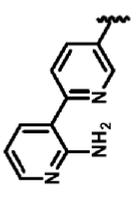
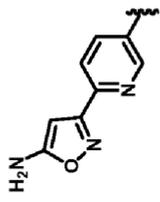
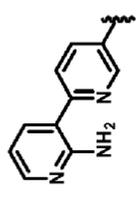
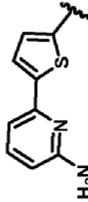
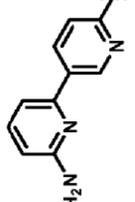
(165 mg) con un rendimiento cuantitativo. EM: (IEN) m/z (M+H) 889,4.
RMN ^{13}C (en CDCl_3) δ : 205,1, 204,9, 187,3, 164,5, 160,7, 158,4, 153,8, 144,2, 138,9, 138,3, 137,3, 112,5, 110,1, 103,5, 99,5, 97,9, 79,5, 76,3, 73,4, 70,2, 69,2, 68,2, 66,0, 62,8, 62,4, 41,0, 40,2, 31,0, 24,3, 24,1, 22,9, 21,1, 20,6, 17,1, 14,7, 14,2, 12,4, 8,6.

5

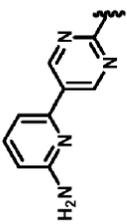
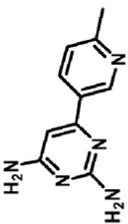
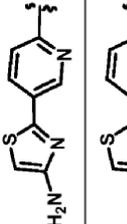
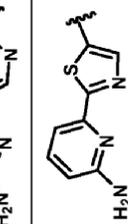
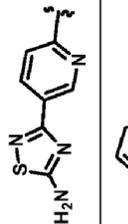
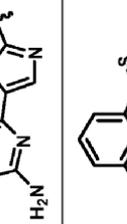
Los ejemplos 12-138 (tabla 6) se prepararon de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 1-11 y los del documento US 6878691.

Tabla 6

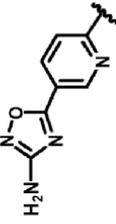
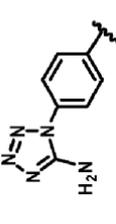
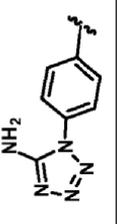
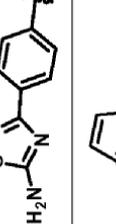
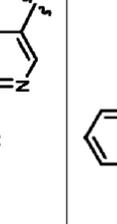
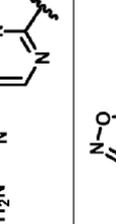
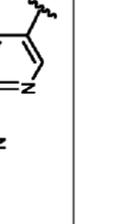
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
12		F	NC(O)Me	892	205,1, 204,9, 184,0, 171,7, 168,6, 164,8, 158,2, 155,3, 147,2, 138,6, 111,1, 110,4, 103,9, (99,5, 97,9), 79,5, 76,3, 73,5, 70,6, 70,4, 69,6, 65,8, 62,8, 62,3, 41,1, 40,2, 38,6, 28,2, 25,0, 24,3, 24,1, 23,0, 21,2, 20,7, 17,1, 14,7, 14,1, 12,6
13		H	NC(O)Me	856	205,6, 184,4, 177,7, 167,4, 158,1, 152,9, 147,7, 140,0, 139,6, 134,6, 115,1, 106,2, 102,6, 100,8, 79,1, 78,8, 76,4, 74,5, 70,1, 70,0, 69,3, 65,7, 62,8, 62,5, 50,5, 50,4, 45,9, 40,1, 38,4, 29,8, 29,6, 28,4, 25,0, 23,4, 21,1, 20,2, 19,2, 17,4, 14,7, 14,0, 13,8, 13,4, 12,5.
14		H	O	801,4	218,3, 205,5, 169,0, 168,1, 153,7, 151,3, 150,1, 145,9, 137,3, 134,7, 120,8, 103,1, 101,6, 79,4, 79,0, 76,8, 75,9, 74,7, 73,3, 70,4, 69,6, 66,2, 62,9, 61,4, 50,9, 47,1, 46,2, 40,5, 39,4, 39,3, 28,9, 23,5, 21,4, 20,1, 18,5, 18,0, 14,6, 14,2, 12,7, 12,1.
15		H	O	801,4	218,4, 205,5, 168,0, 162,5, 159,2, 153,6, 149,7, 147,8, 137,2, 134,6, 121,6, 103,6, 103,3, 79,4, 79,0, 76,8, 75,9, 74,6, 73,4, 70,5, 69,7, 66,2, 62,9, 61,4, 50,9, 47,1, 46,2, 40,5, 39,4, 39,3, 28,7, 23,5, 21,5, 20,1, 18,5, 18,0, 14,6, 14,2, 12,7, 12,1.
16		H	O	815,46	218,44, 205,5, 168,0, 153,2, 148,3, 139,4, 129,6, 128,6, 111,0, 103,3, 97,3, 79,3, 79,0, 76,9, 76,9, 74,5, 73,5, 70,6, 69,8, 66,1, 63,0, 61,4, 50,9, 47,1, 46,2, 40,5, 39,4, 39,3, 28,6, 23,5, 21,5, 20,1, 18,5, 18,0, 14,6, 14,2, 12,7, 12,1.
17		H	O	833,72	217,7, 205,7, 168,3, 160,1, 154,0, 147,5, 134,6, 126,1, 122,3, 103,2, 79,5, 78,9, 75,9, 75,5, 70,5, 69,7, 66,1, 62,9, 62,0, 51,1, 47,1, 46,2, 40,5, 39,4, 39,3, 28,6, 23,4, 21,5, 20,3, 18,5, 18,0, 14,7, 14,3, 12,5, 12,2.

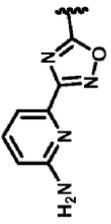
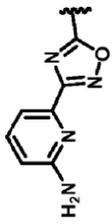
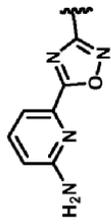
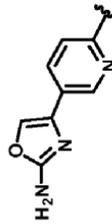
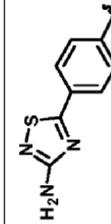
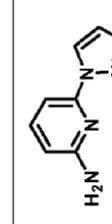
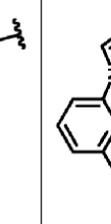
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
18		H	NC(O)Me	857	205,8, 184,7, 178,0, 169,2, 167,9, 164,6, 154,2, 149,4, 148,6, 136,8, 134,4, 121,1, 103,1, 79,4, 79,3, 76,8, 75,6, 74,7, 73,4, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 62,8, 50,7, 46,3, 40,5, 38,8, 28,5, 25,3, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8,
19		H	NC(O)Me	867	205,5, 184,4, 177,6, 167,5, 158,4, 157,9, 153,7, 153,2, 147,5, 138,4, 134,5, 133,7, 121,4, 110,7, 107,6, 102,7, 79,0, 76,4, 75,2, 74,7, 70,2, 69,4, 65,7, 62,7, 50,5, 45,9, 40,1, 38,5, 28,2, 25,0, 23,4, 21,1, 19,3, 17,4, 14,8, 13,8, 13,3, 12,5.
20		H	O	816	218,4, 205,5, 169,2, 168,0, 164,7, 153,6, 149,6, 148,6, 137,0, 134,3, 121,1, 103,4, 79,4, 79,3, 79,0, 76,8, 75,9, 74,6, 73,5, 70,6, 69,8, 66,1, 62,9, 61,4, 50,9, 47,2, 46,2, 40,5, 39,4, 39,3, 28,5, 23,5, 21,5, 20,1, 18,5, 18,0, 14,6, 14,2, 12,7, 12,1.
21		H	O	826	NP
22		H	NC(O)Me	915,5	205,9, 184,7, 178,0, 167,8, 157,0, 154,1, 152,6, 149,8, 144,6, 142,4, 139,2, 128,2, 124,5, 112,1, 110,4, 103,1, 79,3, 74,5, 70,8, 70,5, 69,8, 66,1, 63,0, 62,8, 50,8, 46,3, 40,5, 38,8, 29,9, 28,5, 25,4, 23,7, 21,5, 20,3, 19,6, 17,8, 15,1, 14,1, 13,8, 12,9
23		F	NH	843,37	204,5, 204,3, 187,4, 166,1, 166,0, 158,6, 158,0, 154,1, 153,5, 147,9, 138,7, 134,9, 134,1, 121,7, 111,1, 107,9, 104,3, 99,2, 97,5, 81,9, 81,5, 79,9, 76,4, 75,6, 70,6, 69,9, 66,1, 64,7, 62,3, 41,7, 40,8, 40,5, 38,8, 35,2, 28,4, 25,7, 25,5, 22,6, 21,4, 21,2, 20,1, 17,4, 15,5, 13,3, 11,7,

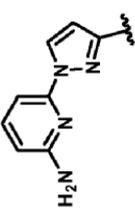
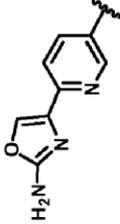
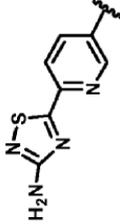
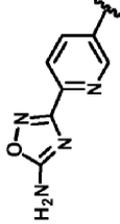
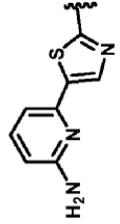
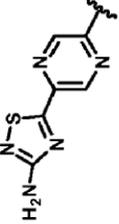
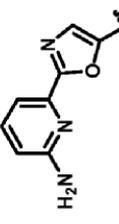
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
24		F	O	850,4	219,3, 205,3, 205,0, 165,1, 165,0, 162,6, 160,6, 156,2, 153,1, 141,3, 141,2, 131,8, 128,0, 121,3, 121,2, 112,6, 105,4, 105,2, 104,2, 99,5, 97,9, 97,1, 80,3, 79,4, 79,3, 76,7, 73,2, 70,6, 69,8, 66,1, 62,4, 61,4, 46,1, 41,0, 40,4, 40,0, 39,7, 29,9, 28,5, 25,3, 25,2, 23,0, 21,4, 20,8, 20,4, 19,0, 17,9, 15,5, 12,3, 11,3.
25		F	NC(O)Me	873,37	205,4, 205,2, 184,2, 165,1, 164,9, 153,9, 145,2, 140,5, 138,3, 137,2, 129,1, 123,9, 117,7, 104,2, 99,7, 98,1, 90,8, 79,7, 76,5, 75,6, 73,6, 70,6, 69,9, 66,0, 63,2, 62,3, 41,3, 40,5, 38,9, 37,5, 28,4, 25,3, 24,6, 24,5, 23,2, 21,4, 21,0, 17,4, 15,0, 14,3, 12,7.
26		F	O	832,4	N/A.
27		F	O	816	218,4, 205,6, 169,1, 168,1, 164,1, 153,7, 149,9, 146,2, 137,2, 134,5, 120,4, 103,3, 94,7, 79,4, 78,9, 76,8, 75,9, 74,6, 73,3, 70,5, 69,7, 66,1, 62,8, 61,4, 50,9, 47,2, 46,2, 40,5, 39,4, 39,3, 28,6, 23,5, 21,5, 20,1, 18,5, 18,0, 14,7, 14,2, 12,7, 12,1.
28		F	NC(O)Me	874,5	N/A.
29		F	NC(O)Me	874,5	N/A.

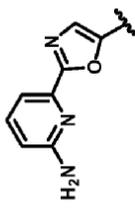
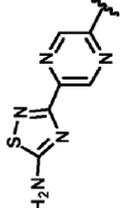
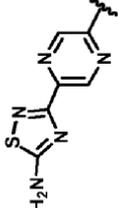
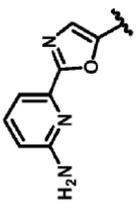
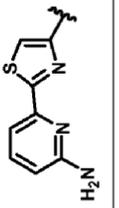
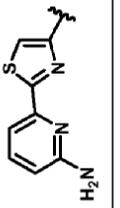
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
30		F	NC(O)Me	N/A.	205,3, 184,2, 166,6, 158,9, 155,5, 155,3, 154,4, 150,8, 138,8, 130,1, 110,9, 108,7, 103,8, 99,7, 79,7, 76,8, 76,5, 73,7, 70,5, 69,5, 66,3, 63,3, 62,5, 41,2, 40,5, 29,0, 25,3, 24,6, 24,7, 23,2, 21,4, 21,0, 17,4, 15,0, 14,3, 12,6.
31		F	NC(O)Me	901	205,36, 184,3, 176,9, 165,1, 164,8, 163,3, 161,7, 159,4, 154,4, 147,8, 135,1, 132,4, 121,7, 104,0, 92,6, 79,7, 76,6, 74,0, 70,6, 69,7, 66,1, 63,1, 62,5, 41,3, 40,5, 39,0, 28,7, 25,3, 24,7, 24,5, 23,2, 21,4, 21,0, 17,6, 15,0, 14,4, 12,6.
32		H	O	832	217,6, 205,6, 168,2, 162,7, 159,6, 157,5, 153,7, 146,7, 133,8, 128,6, 122,1, 103,91,1, 79,4, 78,9, 76,7, 75,8, 75,3, 70,4, 69,6, 66,2, 62,9, 61,9, 51,0, 46,9, 46,2, 40,5, 39,3, 39,2, 28,8, 23,4, 21,4, 20,2, 18,5, 17,9, 14,5, 14,3, 14,2, 12,4, 12,2
33		F	O	850	218,8, 205,2, 205,0, 165,2, 165,0, 159,4, 157,5, 153,7, 146,7, 133,7, 128,6, 122,0, 104,2, 99,5, 97,8, 91,1, 80,4, 79,4, 79,3, 76,7, 76,6, 73,5, 70,6, 69,9, 66,0, 62,3, 61,7, 46,0, 41,0, 40,4, 39,9, 39,5, 34,9, 31,8, 28,4, 25,3, 22,9, 22,8, 21,4, 20,8, 18,9, 17,8, 15,4, 14,3, 12,3
34		H	O	832	218,6, 205,5, 170,6, 167,9, 158,2, 153,5, 149,9, 143,2, 138,7, 136,5, 110,0, 109,8, 103,2, 79,3, 79,0, 76,8, 75,8, 74,3, 70,4, 69,6, 68,4, 66,1, 62,8, 61,3, 50,9, 47,0, 46,1, 40,4, 39,4, 39,2, 28,7, 23,5, 21,4, 20,0, 18,5, 17,9, 14,5, 14,2, 12,7, 12,1
35		H	O	833	NP
36		H	O	832	218,5, 205,5, 168,7, 167,9, 158,4, 154,2, 149,2, 141,3, 139,3, 138,5, 110,1, 107,7, 103,2, 79,4, 78,8, 76,8, 75,8, 74,5, 73,3, 70,5, 69,7, 66,1, 62,8, 61,4, 50,9, 47,0, 46,2, 40,4, 39,5, 39,2, 28,6, 23,5, 21,4, 20,0, 18,5, 17,9, 14,5, 14,2, 12,5, 12,1
37		H	NC(O)Me	873,46	205,8, 184,6, 178,0, 170,5, 167,7, 158,2, 154,1, 149,9, 143,0, 138,7, 136,7, 110,0, 109,8, 102,9, 79,4, 79,1, 76,7, 74,5, 70,4, 69,5, 68,4, 66,2, 63,0, 62,7, 50,7, 46,1, 40,4, 38,7, 28,8, 25,3, 23,8, 21,4, 20,2, 19,4, 17,7, 15,0, 14,1, 13,5, 13,0

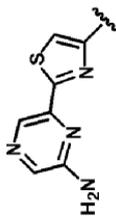
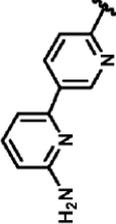
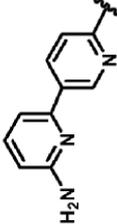
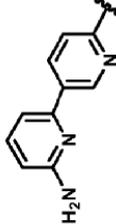
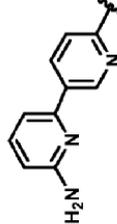
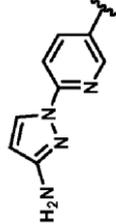
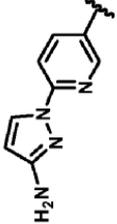
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
38		F	O	834, 54	219,1, 205,3, 205,0, 174,8, 168,7, 165,2, 165,0, 153,4, 143,1, 128,4, 128,1, 123,7, 104,1, 99,5, 97,9, 80,3, 79,5, 79,2, 76,7, 75,5, 73,3, 70,6, 69,8, 66,1, 62,3, 61,5, 46,1, 41,0, 40,5, 39,9, 39,5, 28,6, 25,3, 25,1, 23,0, 21,4, 20,8, 18,9, 17,9, 15,5, 12,4, 11,3.
39		H	O	816	217,7, 205,3, 167,8, 160,7, 158,4, 153,0, 144,3, 139,1, 138,3, 137,7, 112,4, 110,0, 102,9, 79,0, 78,7, 76,5, 75,5, 74,7, 70,2, 69,5, 68,3, 65,8, 62,7, 61,4, 50,7, 46,7, 45,9, 40,2, 39,1, 28,2, 23,2, 21,2, 19,9, 18,2, 17,6, 14,2, 13,9, 12,3, 11,9.
40		H	NC(O)Me	857	205,6, 184,4, 177,7, 167,5, 160,7, 158,4, 153,5, 144,3, 139,0, 138,3, 137,4, 112,5, 110,1, 102,7, 79,1, 78,9, 76,4, 75,2, 74,3, 70,2, 69,5, 68,1, 65,8, 62,8, 50,4, 45,9, 40,2, 38,5, 28,2, 25,1, 23,5, 21,2, 20,0, 19,2, 17,5, 14,8, 13,8, 13,3, 12,6.
41		H	O	832	127,9, 205,7, 168,2, 168,0, 157,0, 153,4, 148,5, 147,2, 133,8, 129,6, 122,1, 103,7, 103,2, 79,4, 78,9, 76,8, 76,7, 75,8, 75,1, 70,5, 69,7, 66,1, 62,9, 61,8, 51,0, 47,0, 46,1, 40,4, 39,4, 39,2, 28,5, 23,4, 21,4, 20,1, 18,5, 17,9, 14,6, 14,2, 12,5, 12,2.
42		H	O	816	218,2, 205,5, 174,8, 168,7, 168,0, 153,4, 143,2, 128,5, 128,1, 123,7, 103,1, 79,3, 78,9, 76,8, 75,8, 75,4, 74,8, 70,4, 69,6, 66,1, 62,9, 61,5, 50,9, 47,1, 46,2, 40,4, 39,4, 39,3, 28,8, 23,5, 21,4, 20,1, 18,5, 18,0, 14,6, 14,2, 12,6, 12,1.
43		F	O	836	218,6, 205,1, 204,9, 173,1, 168,7, 165,3, 165,1, 163,2, 163,0, 154,1, 148,6, 148,4, 143,4, 140,8, 135,9, 135,7, 122,2, 121,9, 119,5, 103,6, 99,5, 97,9, 80,8, 80,4, 79,3, 79,3, 76,5, 73,8, 70,4, 69,3, 66,5, 62,3, 61,8, 46,1, 41,0, 40,6, 39,9, 39,5, 36,8, 29,5, 25,3, 25,1, 1.
44		H	O	833	NP

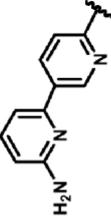
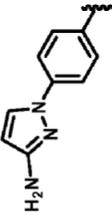
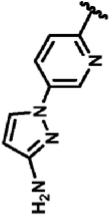
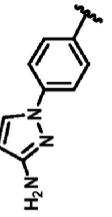
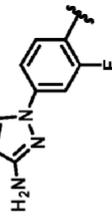
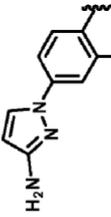
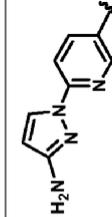
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
45		H	O	817	217,3, 205,6, 173,1, 168,7, 168,3, 163,0, 154,1, 148,6, 135,8, 122,1, 119,5, 102,8, 79,5, 78,9, 76,7, 76,5, 75,9, 75,8, 70,3, 69,3, 66,4, 62,9, 62,1, 51,0, 46,9, 46,2, 40,5, 39,3, 39,2, 29,4, 23,4, 21,3, 20,2, 18,5, 17,9, 14,5, 14,3, 12,4, 12,2.
46		H	O	816	218,1, 205,6, 168,2, 154,4, 153,7, 140,5, 132,6, 129,9, 123,9, 110,0, 103,2, 79,4, 79,0, 76,8, 75,9, 75,1, 75,0, 70,5, 69,6, 66,1, 62,9, 61,6, 51,0, 47,2, 46,2, 40,4, 39,3, 28,8, 23,5, 21,4, 20,1, 18,5, 18,0, 14,7, 14,2, 12,6, 12,1.
47		H	NC(O)Me	857	205,8, 184,8, 177,7, 168,0, 154,5, 154,2, 140,6, 132,6, 129,7, 123,9, 103,0, 79,4, 79,3, 76,7, 75,5, 75,1, 75,0, 70,4, 69,6, 66,1, 63,0, 50,7, 46,3, 40,2, 38,7, 28,7, 25,3, 23,8, 21,4, 20,3, 19,6, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 12,9.
48		H	NC(O)Me	873	NP
49		F	O	833	NP
50		H	O	827	NP
51		H	O	817,4	218,2, 205,5, 173,5, 168,8, 168,2, 154,0, 150,3, 142,9, 137,1, 123,6, 110,0, 103,1, 79,4, 78,9, 76,8, 75,9, 74,8, 73,0, 70,4, 69,4, 66,1, 62,8, 61,4, 50,9, 47,1, 46,2, 40,2, 39,3, 39,2, 29,0, 23,5, 21,4, 20,1, 18,5, 18,0, 14,6, 14,2, 12,6, 12,1.

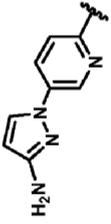
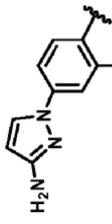
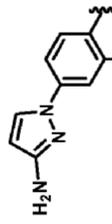
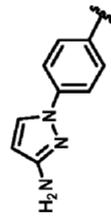
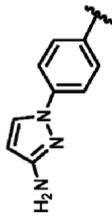
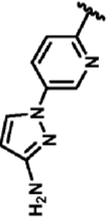
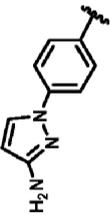
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
52		F	O	835,5	219,3, 205,2, 205,0, 176,3, 168,5, 165,2, 165,0, 158,9, 155,0, 144,5, 138,6, 113,9, 111,4, 104,0, 99,6, 97,9, 80,4, 79,5, 79,0, 76,8, 73,3, 70,5, 69,6, 66,8, 66,1, 62,1, 61,3, 46,1, 41,1, 40,4, 39,9, 39,5, 28,8, 25,2, 25,1, 23,0, 21,4, 20,7, 18,8, 17,9, 15,4, 12,4, 11,3.
53		H	O	817,45	218,6, 205,5, 176,4, 168,5, 168,0, 158,9, 155,0, 144,6, 138,6, 114,0, 111,4, 103,0, 79,4, 79,0, 76,8, 75,7, 74,5, 70,4, 69,4, 66,8, 66,2, 62,6, 61,2, 50,9, 47,0, 46,2, 40,3, 39,4, 39,2, 29,0, 23,6, 21,4, 20,0, 18,5, 18,0, 14,5, 14,2, 12,7, 12,1.
54		H	O	817,11	218,6, 205,5, 175,2, 168,3, 168,0, 159,2, 154,3, 141,7, 138,6, 114,7, 112,8, 103,2, 79,4, 79,0, 76,8, 75,7, 74,5, 70,5, 67,2, 66,1, 62,7, 61,3, 50,9, 46,9, 46,2, 40,4, 39,5, 39,3, 28,5, 23,6, 21,5, 20,0, 18,5, 17,9, 14,5, 14,2, 12,6, 12,1.
55		H	O	816	217,6, 205,6, 168,1, 160,7, 157,4, 153,4, 146,3, 137,6, 133,1, 128,2, 126,5, 122,1, 102,7, 79,3, 78,9, 76,8, 76,7, 75,8, 75,3, 70,3, 69,2, 66,5, 62,9, 61,9, 51,0, 46,7, 46,1, 40,5, 39,4, 39,2, 29,9, 29,6, 23,4, 21,3, 20,1, 18,5, 17,9, 14,4, 14,3, 12,4, 12,2
56		F	O	850	NP
57		F	NC(O)Et	888	207,8, 205,1, 204,9, 187,3, 157,3, 153,2, 150,2, 141,7, 140,0, 126,6, 119,4, 105,6, 103,9, 101,3, 99,5, 97,9, 79,6, 79,4, 76,3, 73,3, 70,4, 69,6, 67,2, 65,8, 62,8, 62,4, 41,0, 40,2, 31,0, 28,1, 24,3, 24,2, 22,9, 21,2, 17,1, 14,7, 14,2.
58		H	O	815	218,3, 205,3, 167,6, 157,3, 152,4, 150,2, 142,0, 140,0, 126,9, 119,4, 105,5, 103,0, 101,3, 79,0, 78,7, 76,6, 75,6, 74,1, 70,3, 69,5, 67,1, 65,8, 62,7, 61,1, 50,7, 46,8, 45,9, 40,2, 39,3, 39,0, 28,2, 23,2, 21,2, 19,8, 18,3, 17,7, 14,3.

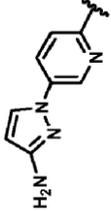
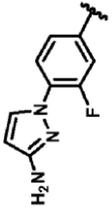
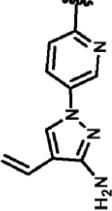
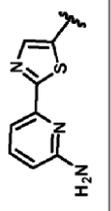
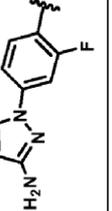
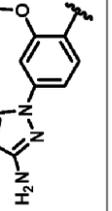
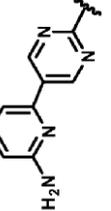
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
59		F	NC(O)Me	856	205,6, 184,4, 177,8, 67,5, 157,3, 153,0, 150,2, 141,8, 140,0, 126,7, 119,4, 105,5, 102,8, 101,3, 79,1, 78,9, 76,5, 74,3, 70,2, 69,4, 67,1, 65,8, 62,9, 62,5, 50,5, 46,0, 40,2, 38,5, 28,2, 25,1, 23,5, 21,2, 20,1, 19,3, 17,5, 14,8, 13,8, 13,4, 12,6.
60		H	O	816	218,4, 205,5, 168,0, 160,4, 153,3, 150,6, 149,7, 140,4, 137,2, 132,1, 131,0, 119,6, 103,0, 79,2, 79,0, 76,8, 75,8, 74,6, 73,6, 70,4, 69,4, 66,3, 62,9, 61,4, 50,9, 47,0, 46,2, 40,5, 39,4, 39,2, 29,1, 23,5, 21,4, 20,0, 18,5, 17,9, 14,5, 14,2, 12,6, 12,1
61		H	O	833	NP
62		H	O	817	218,3, 205,6, 172,1, 168,4, 168,2, 153,8, 150,0, 146,2, 136,9, 135,5, 122,4, 102,9, 79,4, 79,0, 76,8, 75,9, 74,9, 73,3, 70,4, 69,4, 66,3, 62,9, 61,5, 51,0, 47,1, 46,2, 40,6, 39,4, 39,3, 29,4, 23,5, 21,4, 20,1, 18,5, 18,0, 14,6, 14,3, 12,6, 12,1.
63		H	O	832	218,6, 205,6, 167,9, 167,7, 158,3, 155,7, 154,3, 151,2, 138,8, 117,2, 111,9, 108,3, 103,3, 79,4, 78,9, 76,8, 75,9, 74,5, 73,2, 70,5, 69,8, 66,1, 62,7, 61,5, 51,0, 47,1, 46,2, 40,5, 39,5, 39,3, 29,9, 28,5, 23,5, 21,5, 20,1, 18,5, 17,9, 14,7, 14,2, 12,6, 12,1.
64		F	O	852	NP
65		F	NC(O)Et	889	205,1, 204,9, 187,2, 161,2, 158,5, 154,2, 148,7, 144,2, 138,2, 128,1, 113,3, 110,1, 103,9, 99,5, 97,9, 79,4, 76,4, 73,4, 70,4, 69,6, 65,8, 62,7, 62,3, 41,1, 40,2, 34,6, 31,5, 31,0, 28,1, 25,2, 24,3, 22,9, 22,6, 21,2, 20,6, 17,2, 14,7.

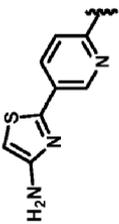
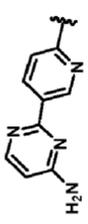
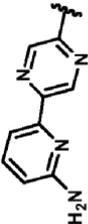
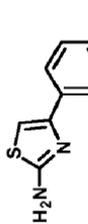
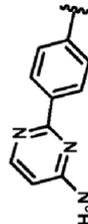
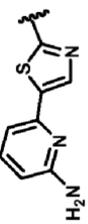
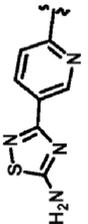
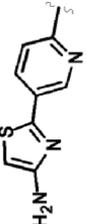
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
66		H	O	816	218,4, 205,3, 167,6, 161,2, 158,5, 153,4, 148,9, 144,1, 138,3, 128,2, 112,3, 110,2, 103,0, 79,0, 78,7, 76,3, 76,5, 75,6, 74,0, 70,2, 69,5, 65,7, 65,6, 62,5, 60,9, 50,6, 46,8, 45,9, 40,2, 39,2, 39,0, 29,6, 28,2, 23,3, 21,2, 19,7, 18,2.
67		F	NC(O)Et	907	NP
68		H	O	834	NP
69		F	NC(O)Et	807	NP
70		H	NC(O)Me	857	NP
71		H	O	832	217,9, 205,4, 169,3, 167,8, 157,9, 154,4, 153,0, 149,6, 138,5, 118,6, 110,2, 109,6, 102,9, 79,1, 78,7, 76,5, 75,5, 74,6, 72,1, 70,3, 69,5, 65,8, 62,7, 61,4, 50,7, 46,7, 45,9, 40,2, 39,2, 39,0, 29,7, 28,2, 23,3, 21,2, 19,9, 18,3, 17,6.
72		F	O	850	NP

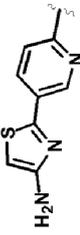
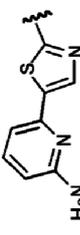
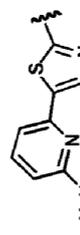
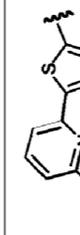
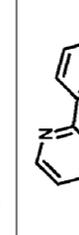
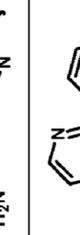
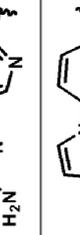
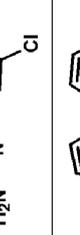
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
73		H	O	833	NP
74		F	NC(O)Me	885	205,0, 204,8, 183,9, 158,4, 153,9, 153,2, 147,5, 138,4, 134,5, 133,7, 121,2, 110,7, 107,7, 103,8, 79,4, 76,5, 73,4, 70,4, 69,6, 65,7, 47,1, 41,2, 41,0, 40,2, 30,5, 28,2, 28,1, 25,0, 24,3, 22,9, 21,1, 20,7, 17,1, 14,7, 14,0, 12,3.
75		F	NC(O)Et	899	205,1, 204,8, 187,3, 176,9, 164,7, 158,4, 158,0, 154,0, 153,3, 147,6, 138,5, 134,6, 133,7, 121,2, 110,8, 107,7, 103,9, 99,5, 97,9, 80,1, 79,4, 76,5, 76,3, 73,5, 70,4, 69,6, 65,8, 63,0, 62,3, 41,1, 40,9, 40,2, 38,8, 31,6, 29,7, 28,2, 24,3
76		F	NC(O)-propilo	913	205,0, 204,8, 176,6, 164,7, 164,5, 158,4, 158,0, 154,0, 153,3, 147,6, 138,5, 134,5, 133,7, 121,2, 110,8, 107,7, 103,9, 99,5, 97,9, 80,0, 79,4, 76,5, 76,3, 73,5, 70,4, 19,6, 65,8, 63,0, 62,3, 41,1, 40,2, 39,9, 38,8, 29,7, 28,2, 24,3, 24,1
77		F	NC(O)-ciclopropilo	911	NP
78		F	NC(O)Me	874	NP
79		F	NC(O)Et	888	205,1, 204,9, 187,3, 164,8, 164,7, 156,4, 153,8, 151,0, 147,8, 138,8, 129,4, 128,4, 110,7, 104,0, 99,6, 97,9, 97,1, 79,4, 76,3, 73,4, 73,2, 70,4, 69,6, 65,9, 62,9, 62,5, 41,2, 40,2, 38,8, 31,0, 29,7, 28,2, 24,3, 24,1, 23,0, 21,2, 20,6, 17,1, 14,7, 14,2, 12,5, 8,7

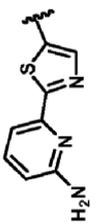
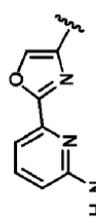
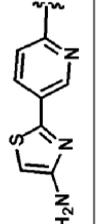
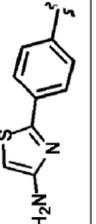
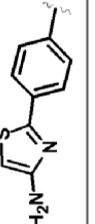
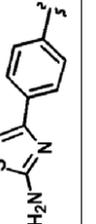
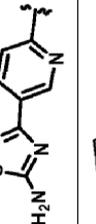
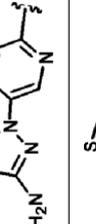
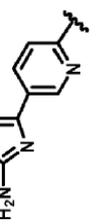
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
80		F	NC(O)-isopropilo	913	205,4, 205,1, 190,3, 158,7, 158,3, 154,3, 153,6, 147,8, 138,7, 134,8, 134,0, 121,4, 111,0, 108,0, 104,2, 99,8, 98,2, 80,3, 79,7, 76,7, 76,6, 73,8, 70,6, 69,9, 66,1, 63,2, 62,6, 41,4, 40,5, 39,2, 37,5, 28,4, 24,5, 24,4, 23,2, 21,5, 21,3, 20,0, 18,8, 17,3, 14,9, 14,6, 14,4, 12,7.
81		F	NC(O)Me	873,35	205,1, 204,9, 183,9, 164,6, 155,7, 153,4, 139,6, 134,5, 129,1, 127,7, 117,5, 103,9, 99,5, 97,9, 96,1, 79,4, 76,3, 75,5, 73,4, 70,4, 69,6, 65,8, 63,0, 62,4, 41,0, 40,2, 38,8, 28,2, 25,1, 24,4, 24,2, 22,9, 21,2, 20,8, 17,1, 14,8, 14,1, 12,4.
82		F	NC(O)Me	874	205,3, 205,1, 184,2, 165,0, 164,8, 156,6, 154,5, 154,3, 138,7, 135,7, 128,0, 125,4, 122,3, 104,1, 97,3, 79,7, 76,5, 73,7, 70,6, 69,8, 66,0, 63,2, 62,5, 41,3, 40,5, 39,0, 37,5, 28,4, 25,3, 24,6, 24,4, 23,2, 21,4, 21,0, 17,4, 15,0, 14,3, 12,6.
83		H	NC(O)Et	887	205,3, 205,1, 187,6, 164,8, 165,0, 156,0, 153,7, 139,8, 134,7, 129,3, 127,9, 117,8, 104,1, 99,8, 99,1, 96,4, 79,8, 76,6, 75,7, 73,6, 70,6, 69,7, 66,1, 63,2, 62,7, 53,7, 51,0, 41,3, 40,5, 31,3, 28,7, 24,6, 24,4, 23,2, 21,4, 20,9, 17,4
84		H	NC(O)Me	873	205,9, 184,8, 178,0, 167,8, 162,5, 160,5, 156,2, 153,7, 141,3, 141,2, 131,7, 128,0, 121,5, 121,4, 112,6, 112,5, 105,4, 105,2, 103,0, 97,0, 79,3, 76,7, 75,6, 74,7, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 62,8, 50,8, 46,2, 40,4, 38,8, 37,3, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,6, 17,8, 15,1,
85		F	NC(O)Me	891,41	205,4, 205,1, 184,2, 165,1, 164,9, 162,5, 160,5, 156,2, 153,9, 141,2, 131,5, 128,0, 121,3, 112,6, 105,4, 105,2, 104,2, 99,7, 98,1, 97,1, 79,6, 76,5, 73,6, 70,7, 69,9, 66,0, 63,1, 62,6, 41,3, 40,5, 39,0, 28,4, 25,3, 24,7, 24,5, 23,2, 21,5, 21,0, 17,4, 15,0, 14,3, 12,6.
86		F	NC(O)-isopropilo	902	:205,4, 205,2, 190,2, 176,9, 165,1, 164,9, 156,6, 154,1, 151,2, 148,0, 139,0, 129,6, 128,6, 111,0, 104,2, 97,3, 80,3, 79,8, 79,7, 76,6, 73,7, 73,4, 70,6, 69,9, 66,1, 63,1, 62,7, 41,4, 40,5, 39,1, 37,5, 30,0, 28,5, 24,5, 24,4, 23,2, 21,5, 21,2, 20,7, 20,0, 18,8, 17,4, 15,0, 14,5, 1

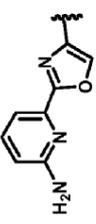
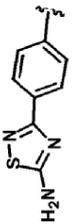
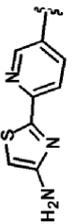
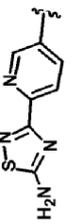
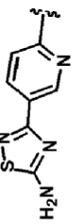
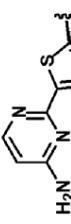
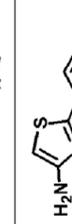
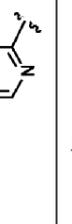
Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
87		F	NC(O)-isopropilo	902	13C(CDCl ₃): 205,4, 205,1, 190,3, 177,0, 164,9, 164,8, 156,6, 154,7, 154,4, 138,8, 135,7, 128,0, 125,5, 122,2, 104,2, 97,3, 80,3, 79,8, 79,7, 76,6, 76,5, 73,7, 70,6, 69,9, 66,1, 63,2, 62,6, 41,4, 40,5, 39,1, 37,5, 29,9, 28,5, 24,5, 24,4, 23,2, 21,5, 21,2, 20,7, 20,0, 18,8, 17,3, 15,0, 14,6, 12,7
88		H	NC(O)Me	889	NP
89		F	NC(O)Me	907,5	N/A.
90		H	NC(O)-isopropilo	883	205,9, 190,7, 178,3, 167,7, 155,9, 153,6, 139,7, 135,0, 129,3, 128,0, 117,7, 103,1, 96,3, 79,3, 79,1, 76,8, 75,8, 75,6, 74,5, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 62,9, 50,7, 46,3, 40,5, 39,0, 37,4, 28,5, 23,8, 21,5, 210,2, 19,8, 19,3, 18,8, 17,8, 15,3, 14,1, 13,7, 12,9.
91		F	NC(O)-isopropilo	901	205,4, 205,2, 176,9, 165,0, 164,8, 155,9, 153,8, 139,8, 134,8, 129,2, 127,9, 117,8, 104,2, 96,4, 80,2, 79,8, 76,6, 75,7, 73,6, 70,7, 69,9, 66,1, 63,2, 62,7, 41,4, 40,5, 39,2, 37,5, 28,4, 24,6, 24,4, 23,2, 21,5, 21,2, 20,7, 20,0, 18,8, 17,3, 15,0, 14,5, 12,7.
92		F	NC(O)Et	888	205,4, 205,1, 187,6, 177,2, 165,0, 164,8, 156,8, 154,5, 154,3, 138,6, 135,7, 128,1, 125,6, 122,4, 103,9, 99,7, 98,1, 97,3, 80,3, 79,6, 76,5, 76,4, 73,7, 70,5, 69,4, 66,0, 63,1, 62,6, 41,3, 40,1, 39,0, 37,5, 31,3, 29,9, 28,9, 25,6, 25,4, 23,2, 21,4, 20,9, 17,4, 15,0, 14,4,
93		F	NC(O)-ciclopropilo	899	NP

Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCI ₃) δ
94		F	NC(O)-ciclopropilo	900	NP
95		F	NC(O)Me	891	205,4, 205,2, 184,2, 165,1, 155,6, 154,0, 153,9, 151,9, 136,4, 132,4, 132,3, 127,8, 124,4, 116,4, 116,2, 104,2, 99,7, 98,1, 96,6, 79,7, 75,0, 73,7, 70,7, 69,9, 66,0, 63,2, 6,4, 4,1,3, 40,5, 28,4, 25,3, 24,6, 24,5, 21,4, 17,4, 15,0, 14,3, 12,7,
96		F	NC(O)Me	900	205,4, 184,2, 165,0, 154,3, 138,7, 135,4, 125,9, 125,4, 125,2, 122,3, 113,2, 110,9, 104,1, 99,8, 79,7, 73,7, 70,7, 69,9, 66,0, 62,5, 41,3, 40,5, 39,0, 28,4, 28,1, 25,3, 24,6, 24,4, 23,2, 21,4, 21,0, 17,4, 15,0, 14,3, 13,8, 12,6,
97		F	NC(O)Me	891,55	205,3, 205,1, 184,1, 176,9, 170,6, 165,0, 164,8, 158,2, 154,3, 149,8, 143,0, 138,8, 138,6, 136,4, 109,9, 104,1, 99,6, 98,0, 79,7, 76,5, 73,5, 70,6, 69,72, 69,67, 68,5, 65,9, 63,0, 62,5, 54,0, 41,2, 40,3, 38,9, 31,9, 29,8, 29,4, 28,4, 25,2, 24,5, 24,4, 23,1, 21,4, 21,2, 20,9, 17,3, 14,94, 14,92, 14,2, 12,7
98		H	NC(O)-isopropilo	901	205,9, 190,7, 178,3, 171,4, 167,6, 162,5, 160,5, 156,2, 153,8, 113,6, 128,0, 112,5, 105,4, 105,2, 97,0, 79,3, 76,8, 74,5, 70,4, 69,6, 69,3, 66,3, 63,1, 62,7, 60,6, 50,7, 40,5, 37,4, 29,9, 29,2, 23,8, 21,4, 21,3, 20,2, 19,8, 19,3, 18,8, 17,8
99		F	NC(O)Me	903	205,3, 205,0, 184,3, 171,4, 158,3, 155,9, 153,4, 141,0, 128,1, 108,8, 103,9, 101,3, 96,4, 79,7, 73,6, 71,2, 70,5, 69,6, 69,2, 62,7, 60,6, 55,8, 41,2, 40,5, 41,2, 40,5, 25,3, 23,2, 21,4, 21,3, 21,0, 17,3, 15,0, 14,4, 12,5,
100		F	NC(O)-isopropilo	914	205,4, 205,1, 190,2, 177,0, 166,6, 165,0, 164,8, 158,9, 155,4, 154,5, 150,8, 138,8, 130,9, 110,8, 108,7, 104,0, 99,8, 98,2, 80,3, 79,7, 76,8, 76,7, 76,6, 76,5, 73,7, 70,6, 69,6, 66,2, 63,3, 62,6, 41,3, 40,5, 39,2, 37,5, 29,9, 28,8, 24,6, 24,4, 23,2, 21,4, 21,3, 20,7, 19,9, 18,9,

Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
101		F	NC(O)Me	891	205.1, 204.9, 184.0, 176.8, 164.8, 164.6, 162.4, 159.2, 157.3, 154.2, 146.5, 133.5, 128.4, 121.4, 103.9, 99.5, 97.9, 90.9, 79.4, 76.6, 76.3, 73.5, 70.4, 69.6, 67.1, 65.8, 62.9, 62.3, 41.0, 40.2, 29.7, 28.2, 25.1, 24.3, 24.2, 23.0, 21.2, 20.7, 17.1, 14.7, 14.0, 12.4
102		F	NC(O)Me	886	205.6, 184.3, 176.9, 165.0, 163.5, 162.7, 159.5, 156.2, 154.2, 149.4, 136.2, 132.9, 121.5, 104.0, 103.9, 98.9, 80.3, 79.8, 76.6, 73.7, 70.5, 69.6, 66.1, 63.2, 62.6, 41.2, 40.5, 38.9, 37.5, 28.9, 25.3, 24.7, 24.6, 23.3, 21.4, 21.0, 17.4, 15.1, 14.3, 12.7
103		F	NC(O)Me	886	205.3, 205.1, 184.1, 177.0, 165.0, 164.8, 158.3, 154.7, 152.8, 152.5, 150.3, 142.5, 142.3, 138.8, 112.0, 109.7, 104.1, 99.7, 98.1, 79.7, 76.5, 75.0, 73.7, 70.6, 69.8, 66.0, 63.0, 62.5, 41.3, 40.4, 38.9, 29.5, 28.4, 25.3, 24.5, 24.4, 23.2, 21.4, 20.9, 17.4, 14.9, 14.3, 12.6
104		F	NC(O)Me	891	205.2, 205.0, 184.0, 167.8, 167.7, 164.8, 164.6, 156.7, 153.9, 148.3, 147.0, 133.5, 129.3, 121.5, 103.9, 103.6, 99.5, 97.9, 80.1, 79.7, 79.5, 76.6, 76.5, 73.5, 70.4, 70.3, 69.6, 65.8, 62.9, 62.3, 41.0, 40.2, 38.7, 28.1, 25.1, 24.4, 24.2, 23.0, 21.2, 20.8, 17.1, 17.0, 14.8, 14.0, 12.4
105		F	NC(O)Me	885	205.2, 184.2, 177.0, 165.0, 164.6, 163.2, 156.6, 153.7, 140.1, 137.6, 128.2, 127.9, 103.6, 98.9, 79.7, 76.5, 76.0, 73.6, 70.5, 69.6, 66.2, 63.2, 62.6, 41.2, 40.5, 39.0, 28.9, 25.3, 24.7, 24.5, 23.2, 21.4, 21.0, 17.4, 15.0, 14.3, 12.6
106		F	NC(O)Me	891	205.3, 205.1, 184.2, 176.9, 168.6, 165.0, 164.8, 158.5, 155.0, 149.1, 141.2, 139.2, 138.6, 110.1, 107.7, 104.1, 99.7, 98.1, 80.3, 79.7, 76.5, 73.7, 73.3, 70.6, 69.8, 66.0, 63.1, 62.5, 41.3, 40.4, 38.9, 37.5, 29.9, 28.4, 25.3, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 21.2, 20.9, 17.3, 14.9, 14.3
107		F	NC(O)Me	892	206.9, 206.7, 184.3, 183.8, 176.6, 166.9, 165.2, 165.0, 157.4, 153.5, 135.4, 128.9, 123.1, 104.1, 99.3, 97.7, 80.0, 79.5, 76.3, 76.1, 73.4, 70.4, 69.7, 65.8, 62.7, 62.3, 40.9, 40.2, 38.7, 37.2, 29.7, 28.1, 25.0, 24.9, 24.7, 21.1, 20.9, 20.7, 17.2, 15.0, 14.1, 12.7
108		H	NC(O)Me	873	207.8, 205.5, 184.5, 177.6, 167.5, 162.4, 159.3, 157.3, 153.9, 146.5, 133.4, 128.3, 121.6, 102.7, 90.8, 79.0, 76.4, 76.2, 74.7, 70.2, 69.5, 65.8, 62.7, 50.5, 45.9, 40.2, 38.5, 28.2, 25.1, 23.5, 21.2, 20.0, 19.3, 17.5, 14.9, 13.8, 13.3, 12.5

Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
109		F	NC(O)-isopropilo	919	205.1, 204.9, 190.0, 164.7, 164.5, 162.4, 159.3, 154.3, 146.5, 133.4, 128.3, 121.3, 103.9, 99.5, 97.9, 90.9, 80.1, 76.3, 76.2, 73.5, 70.4, 69.2, 65.8, 62.9, 62.3, 41.1, 40.2, 38.9, 37.3, 29.7, 28.1, 24.3, 24.1, 23.0, 21.2, 20.9, 20.4, 19.7, 18.5, 17.1, 14.6, 14.3, 12.4
110		F	NC(O)Et	905	205.3, 205.0, 187.6, 177.2, 168.8, 164.9, 164.8, 158.4, 155.1, 149.2, 141.2, 139.2, 138.5, 110.1, 107.7, 103.8, 99.8, 98.2, 80.3, 79.7, 76.6, 73.7, 73.5, 70.5, 69.5, 66.3, 63.1, 62.5, 41.3, 40.5, 38.9, 37.5, 31.3, 29.9, 29.0, 24.5, 24.3, 23.2, 21.3, 20.8, 17.3, 14.9, 14.5, 12.7, 14.9, 14.6, 12.7
111		F	NC(O)-isopropilo	919	205.3, 205.1, 190.3, 176.9, 168.8, 164.9, 164.8, 158.4, 155.1, 149.1, 141.2, 139.2, 138.5, 110.1, 107.7, 103.9, 99.8, 98.2, 80.3, 79.7, 76.8, 76.6, 73.7, 73.4, 70.5, 69.5, 66.3, 63.1, 62.6, 41.4, 40.5, 39.1, 37.5, 29.9, 28.9, 24.5, 24.3, 23.2, 21.4, 21.1, 20.7, 20.0, 18.7, 17.3, 14.9, 14.6, 12.7
112		F	NC(O)-ciclopropilo	917	205.3, 205.1, 188.1, 178.2, 168.8, 164.9, 164.8, 158.4, 155.1, 149.1, 141.2, 139.2, 138.5, 110.1, 107.7, 103.9, 99.8, 98.2, 95.2, 80.3, 79.7, 76.8, 76.6, 73.7, 73.4, 70.5, 69.6, 66.2, 63.1, 62.5, 41.4, 40.9, 40.5, 38.8, 37.6, 29.5, 29.0, 24.5, 24.3, 23.2, 21.3, 21.2, 20.8, 17.4, 16.6, 14.9, 14.5, 12.7, 10.0, 9.8
113		F	NC(O)Et	901	205.6, 205.4, 187.6, 177.1, 165.0, 164.8, 163.4, 162.8, 159.6, 156.3, 154.2, 149.4, 136.2, 132.7, 121.4, 103.9, 103.8, 99.7, 98.1, 80.3, 79.8, 76.8, 76.6, 73.7, 70.5, 69.6, 66.2, 63.2, 62.6, 54.0, 41.3, 40.5, 39.0, 37.5, 31.3, 29.5, 28.8, 24.7, 24.5, 23.3, 21.4, 20.9, 17.3, 15.0, 14.4, 12.7, 8.9
114		F	NC(O)-isopropilo	915	205.7, 205.4, 190.3, 176.9, 165.0, 164.8, 163.4, 162.8, 159.6, 156.2, 154.3, 149.4, 136.2, 132.7, 121.4, 104.0, 103.8, 99.7, 98.1, 80.3, 79.8, 76.8, 76.6, 73.7, 70.5, 69.7, 66.2, 63.2, 62.6, 41.3, 40.5, 39.1, 37.5, 29.5, 28.8, 24.6, 24.4, 23.3, 21.4, 21.2, 20.7, 20.2, 18.7, 17.3, 14.9, 14.5, 12.7
115		F	NC(O)Et	922	NP
116		F	NC(O)-isopropilo	936	NP

Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
117		F	NC(O)Et	905	205,3, 205,1, 187,5, 170,6, 158,2, 154,4, 149,9, 143,0, 138,7, 136,5, 110,0, 109,9, 103,9, 99,7, 98,1, 79,7, 76,5, 73,6, 70,5, 69,5, 68,5, 66,2, 63,1, 62,6, 60,6, 41,3, 40,5, 39,0, 31,2, 29,0, 24,5, 24,3, 23,2, 21,4, 21,3, 20,8, 17,3, 14,9, 14,4, 12,8, 8,9
118		F	NC(O)-isopropilo	903	189,9, 158,3, 153,9, 144,3, 139,0, 138,4, 137,3, 112,5, 110,1, 103,8, 103,6, 99,2, 79,4, 76,3, 73,4, 70,3, 69,5, 69,4, 68,3, 66,0, 62,8, 62,4, 53,8, 41,1, 40,2, 37,2, 36,6, 31,7, 29,2, 28,4, 24,7, 23,0, 21,1, 20,4, 19,7, 18,5, 17,1, 17,0, 14,7, 14,3, 12,4
119		H	NC(O)Et	887	205,8, 188,0, 178,2, 167,7, 162,7, 159,7, 157,5, 154,2, 146,7, 133,6, 128,5, 121,8, 102,8, 91,1, 79,3, 79,2, 76,7, 76,5, 74,9, 70,4, 69,5, 66,2, 63,0, 50,7, 46,1, 40,5, 38,8, 31,3, 28,8, 23,8, 21,4, 20,3, 19,4, 17,7, 15,2, 14,3, 14,1, 13,5, 12,8, 8,8
120		F	NC(O)Et	905	205,3, 205,1, 187,6, 177,2, 166,0, 165,0, 164,8, 157,1, 153,8, 139,7, 133,2, 128,4, 126,1, 104,0, 99,8, 98,1, 90,6, 80,2, 79,7, 76,6, 75,8, 73,7, 70,6, 69,7, 66,2, 63,2, 62,7, 41,3, 40,4, 39,0, 37,5, 31,3, 29,9, 28,8, 24,6, 24,4, 23,2, 21,4, 20,9, 17,4, 15,0, 14,5, 12,6
121		H	NC(O)Et	887	205,8, 188,0, 178,4, 167,7, 166,0, 157,1, 153,7, 139,9, 133,2, 128,5, 126,1, 103,0, 90,6, 79,4, 79,1, 76,8, 75,6, 74,6, 70,5, 69,6, 66,1, 63,1, 62,9, 50,7, 46,2, 40,5, 38,9, 37,3, 31,3, 29,9, 28,7, 23,8, 21,4, 20,4, 19,4, 17,8, 15,2, 14,1, 13,7, 12,9, 8,9
122		F	NC(O)Et	904,62	205,3, 205,1, 187,6, 177,1, 167,6, 165,0, 164,8, 153,6, 151,3, 137,4, 134,4, 128,3, 126,1, 103,9, 102,9, 99,8, 98,1, 80,2, 79,9, 79,7, 76,5, 76,0, 73,6, 70,5, 69,6, 66,1, 63,2, 62,7, 41,3, 40,5, 39,0, 37,5, 31,3, 29,9, 28,9, 24,6, 24,4, 23,1, 21,4, 20,9, 17,3, 15,0, 14,5, 12,6, 9,0
123		F	NC(O)Et	906	NP
124		F	NC(O)OMe	890,5	205,4, 185,8, 163,5, 156,6, 154,6, 154,1, 138,8, 135,7, 128,0, 125,5, 122,4, 104,1, 97,3, 73,9, 70,6, 69,9, 66,1, 62,6, 53,2, 41,4, 40,5, 38,7, 28,5, 23,2, 21,4, 17,3, 14,9, 14,1, 12,6
125		F	NC(O)Et	905	205,5, 205,2, 187,6, 168,3, 165,0, 164,8, 156,9, 154,1, 148,5, 147,2, 133,7, 129,6, 121,7, 104,1, 103,6, 99,7, 98,1, 79,7, 76,6, 76,5, 73,7, 70,6, 69,8, 66,1, 63,1, 62,6, 41,3, 40,4, 39,0, 31,2, 28,5, 24,6, 24,4, 23,2, 21,4, 20,9, 17,3, 14,9, 14,4, 12,6, 8,9

Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
126		F	NC(O)Me	875	205,1, 204,9, 183,9, 164,8, 164,6, 160,7, 158,4, 153,8, 138,3, 137,3, 112,5, 110,1, 103,9, 99,5, 97,8, 79,4, 76,3, 73,5, 70,4, 69,6, 68,3, 65,8, 62,8, 62,3, 41,0, 40,2, 38,7, 29,6, 28,1, 25,0, 24,3, 24,1, 22,9, 21,2, 20,7, 17,1, 14,7, 14,0, 12,4.
127		F	NC(O)Et	905,6	N/A.
128		F	NC(O)Et	905,6	N/A.
129		F	NC(O)Et	906,6	205,5, 205,2, 187,6, 183,9, 169,2, 165,1, 165,0, 154,4, 150,4, 149,3, 136,5, 134,4, 122,7, 104,2, 99,7, 98,1, 80,3, 79,7, 76,8, 76,6, 73,7, 73,3, 70,7, 69,9, 66,1, 63,1, 62,6, 41,3, 40,5, 39,0, 31,3, 29,9, 28,4, 24,6, 24,4, 23,2, 21,5, 20,9, 17,4, 15,0, 14,4, 12,7, 8,9.
130		F	NC(O)-isopropilo	920,4	N/A.
131		F	NC(O)Et	906,61	205,4, 205,1, 187,5, 177,2, 172,7, 168,1, 165,0, 164,9, 163,3, 159,5, 156,5, 154,6, 143,5, 138,5, 104,9, 104,1, 99,7, 98,1, 79,7, 76,5, 73,6, 70,6, 69,8, 68,4, 66,0, 63,1, 62,6, 41,3, 40,4, 38,9, 31,7, 31,2, 30,3, 28,5, 24,5, 24,3, 23,2, 22,8, 21,4, 21,3, 20,8, 17,3, 14,9, 14,4, 12,8, 8,9.
132		F	NC(O)Et	906,6	205,4, 205,2, 187,5, 167,5, 159,0, 158,1, 154,6, 154,2, 126,3, 104,1, 99,8, 98,1, 91,8, 79,7, 76,6, 76,3, 73,7, 70,6, 69,8, 66,1, 63,3, 62,6, 41,3, 40,4, 39,0, 37,6, 31,3, 29,9, 29,6, 28,5, 24,6, 24,4, 23,3, 21,4, 20,9, 17,4, 15,0, 14,4, 12,7, 8,9.
133		F	NC(O)Et	906	205,3, 205,1, 187,5, 165,0, 164,8, 163,7, 158,1, 154,9, 153,6, 145,6, 142,9, 140,1, 104,1, 99,8, 98,1, 94,5, 79,7, 76,6, 74,8, 73,8, 70,6, 69,8, 66,0, 63,0, 62,5, 41,4, 40,4, 38,9, 31,2, 29,9, 28,4, 24,5, 24,3, 23,2, 21,4, 21,3, 20,8, 17,4, 14,9, 14,4, 12,7, 8,9.

Ejemplo	Ar	Y	A'	EM (M+H): m/e	¹³ C seleccionado (125 MHz, CDCl ₃) δ
134		F	NC(O)Et	889	N/A.
135		F	NC(O)Et-d ₅	910.5	205.4, 205.2, 187.7, 177.1, 165.0, 164.8, 162.5, 159.4, 157.7, 154.5, 146.7, 133.7, 128.6, 121.6, 104.1, 99.8, 98.1, 91.0, 80.4, 79.7, 76.5, 73.8, 70.6, 69.8, 66.0, 63.2, 62.5, 41.3, 40.4, 39.0, 37.5, 28.4, 24.6, 24.4, 23.2, 21.4, 20.9, 17.4, 14.9, 14.4, 12.6.
136		F	NC(O)Me	891	205.1, 204.9, 189.9, 169.3, 158.0, 154.3, 153.6, 149.5, 138.5, 118.3, 110.1, 109.6, 103.8, 99.5, 97.8, 79.4, 76.3, 73.4, 72.0, 69.5, 65.8, 62.9, 62.3, 41.0, 40.2, 28.1, 25.0, 24.3, 24.2, 23.0, 21.1, 20.7, 17.1, 14.7, 14.1, 12.4.
137		F	NC(O)-isopropilo	919	205.1, 204.9, 189.9, 169.3, 157.9, 154.4, 153.7, 149.6, 138.5, 118.2, 110.1, 109.6, 103.9, 99.5, 97.9, 80.0, 79.4, 76.3, 73.4, 72.0, 70.4, 69.6, 65.8, 62.9, 62.4, 41.1, 40.2, 38.9, 37.2, 28.1, 24.3, 24.1, 23.0, 21.2, 20.9, 20.4, 19.7, 18.5, 17.0, 14.7, 14.3, 12.4.
138		F	NC(O)Et	850	N/A.

Estudios de profármacos

Se llevaron a cabo estudios *in vitro* e *in vivo* en los compuestos 5, 6, 7 y 8, cada uno de los cuales es un profármaco de aminoácido de bien el compuesto 1 o del compuesto 3, para ver la eficacia de estos derivados de aminoácidos para escindir-se en el enlace amida para liberar el aminotiazol libre y la aminopiridina de los compuestos 1 y 3.

Los derivados de aminoácidos se escindieron rápidamente a los compuestos de amino libres activos en plasma sanguíneo humano de rata y de ratón y en tejido intestinal humano. Los derivados de aminoácidos se escindieron en sangre humana de manera muy eficaz con una semivida más corta que en sangre de rata o de ratón. Un estudio farmacocinético *in vivo* en ratas también confirmó la rápida escisión del aminoácido para proporcionar el correspondiente aminotiazol, compuesto 1. Además, la incubación con leucina aminopeptidasa escindió por completo el aminoácido en un minuto (datos no mostrados).

Los procedimientos experimentales y los resultados se resumen en las tablas 7-11 a continuación.

Procedimientos experimentales *in vitro*

Incubaciones en intestino humano S9

El compuesto 5 (1 μ M) se incubó con intestino humano S9 e hígado humano S9 (2 mg de proteína/ml) en tampón de fosfato de potasio (100 mM a pH 7,2) que contiene $MgCl_2$ (5 mM) en presencia de NADPH (2 mM) a 37 ± 1 °C. La reacción se inició mediante la adición de compuesto 5, y se detuvo en puntos temporales predefinidos (0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 y 60 minutos) retirando una alícuota de la mezcla de incubación (0,1 ml por alícuota) y añadiéndola a un volumen de 3 veces de reactivo de parada (acetonitrilo enfriado con hielo, 0,3 ml). La proteína precipitada se retiró mediante centrifugación. Se analizaron las concentraciones en el sobrenadante del compuesto de profármaco 5 y el compuesto original 1 mediante LC/MS/MS.

Incubaciones de sangre humana, de rata y de ratón

Los compuestos 5, 6, 7 y 8 (2 μ M) se incubaron con sangre humana reciente (se realizó por duplicado), sangre de rata y de ratón. La reacción se inició mediante la adición del compuesto 5, y se detuvo en puntos temporales predefinidos (0, 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos) retirando una alícuota de la mezcla de incubación (0,1 ml por alícuota) y añadiéndola a un volumen de 3 veces de reactivo de parada (acetonitrilo enfriado en hielo, 0,3 ml). La proteína precipitada se retiró mediante centrifugación. Se analizaron las concentraciones en el sobrenadante del compuesto de profármaco 5-8 y el compuesto original 1 o 3 mediante LC/MS/MS.

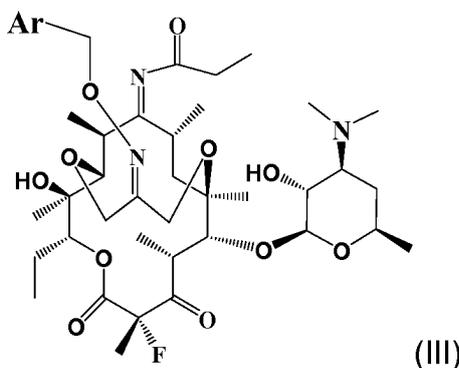
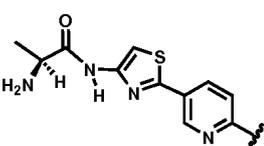
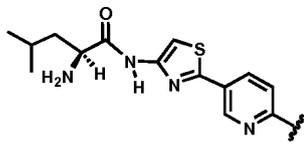
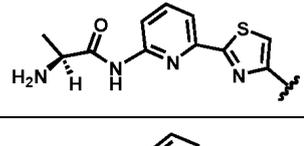
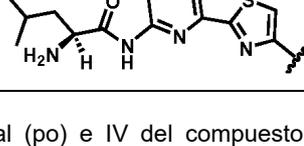


Tabla 7: Escisión de profármacos de aminoácidos en incubaciones de sangre

Compuestos	Formula III Ar	% restante en incubaciones de sangre <i>in vitro</i> tras 60 minutos		
		Ratones	Rata	Ser humano
5		9,0 %	23,7 %	12,9 %

Compuestos	Formula III Ar	% restante en incubaciones de sangre <i>in vitro</i> tras 60 minutos		
		Ratones	Rata	Ser humano
6		5,6%	9,3%	8,3%
7		27,5%	38,7%	23,5%
8		8,6%	8,7%	12,0%

Tras la administración oral (po) e IV del compuesto 5 o 6 a la rata, se convirtió rápidamente al derivado del aminoácido parental (Compuesto 1).

5 Tabla 8: Parámetros FC del fármaco de aminoácido en rata tras las administraciones IV/PO del compuesto 5 o del compuesto 6

Dosis mg/kg	Ruta de la dosis	Compuesto	C _{máx} (mg/ml)	T _{máx} (h)	Vd (l/kg)	Cl _F (l/h·kg)	t _{1/2} (h)	ABC (µg·h/ml)	F (%)
10	IV	5	1,16	0,08	4,94	23,8	0,14	0,42	
		Conversión a 1	4,85	0,08	2,09	0,45	3,19	22,03	
		5	Ninguno detectado en plasma por vía oral-Todos escindidos a parental						
10	PO	Conversión a 1	1,32	6,0			2,98	8,84	40,1
10	IV	6	0,31	0,08	13,3	47,3	0,2	0,21	
		Conversión a 1	5,97	0,08	2,35	0,41	3,98	24,4	
		6	Ninguno detectado en plasma por vía oral-Todos escindidos a parental						
10	PO	Conversión a 1	1,35	3,0			3,34	8,21	33,6

No se detectaron fármacos en el plasma cuando el compuesto 5 o 6 se dio por vía oral. Todos se convirtieron al compuesto parental 1.

10

Actividad biológica

Los compuestos representativos de la invención mostraron CIM (concentraciones inhibitorias mínimas) mejoradas y/o propiedades farmacodinámicas sobre los compuestos desvelados en la Patente de Estados Unidos N.º 6.878.691.

15

En particular, los compuestos de la invención tienen actividades mejoradas frente a aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a la metecilina (MRSA) y/o de *Haemophilus influenzae*. Los antibióticos macrólidos tradicionales no son activos frente a MRSA resistente. Sin embargo, las características únicas de las cadenas laterales de biarilo de la invención proporcionaron actividades mejoradas frente a este MRSA altamente resistente que incluyen aislados constitutivamente resistentes mientras que algunas cadenas laterales únicas mejoraron la actividad frente a aislados de *H. influenzae*, que es también una debilidad de antibióticos macrólidos.

20

Además, el compuesto del ejemplo 4 proporcionó datos farmacológicos *in vivo* mejorados tales como modelos de infección de animales y propiedades farmacocinéticas, en particular, el alto ABC (área bajo la curva) en perros.

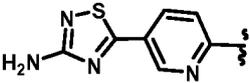
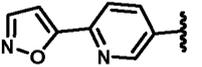
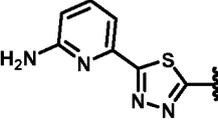
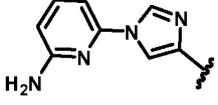
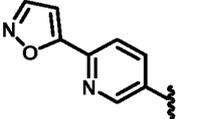
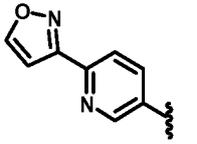
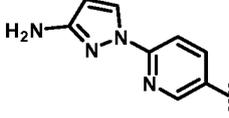
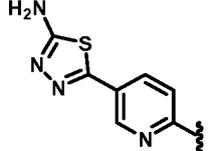
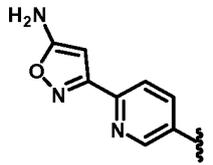
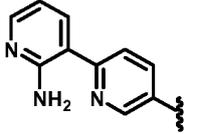
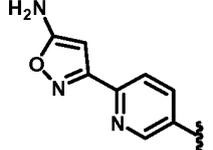
25

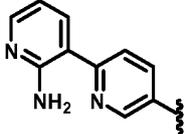
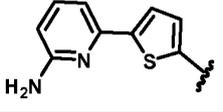
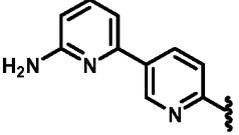
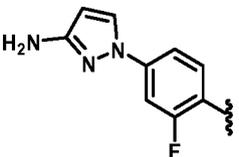
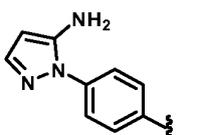
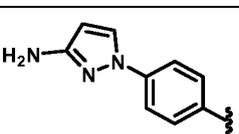
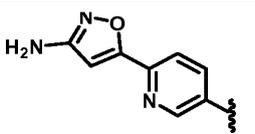
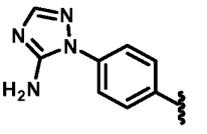
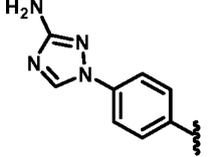
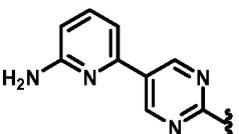
Las Tablas 9 y 10 muestran a continuación los datos microbiológicos de las presentes invenciones y la Tabla 11 muestra los datos microbiológicos para los compuestos relacionados del documento US 6.878.691 como referencia.

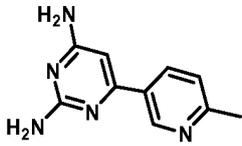
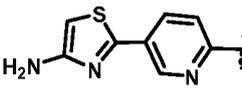
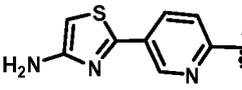
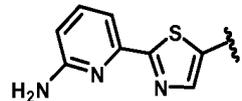
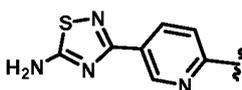
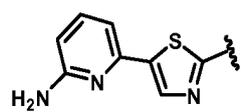
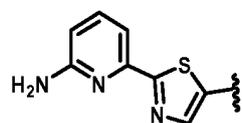
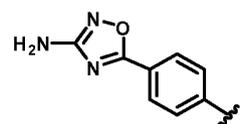
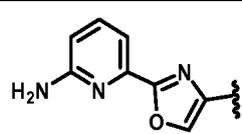
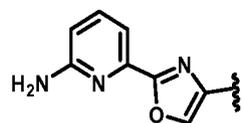
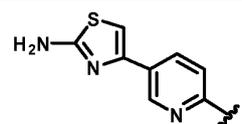
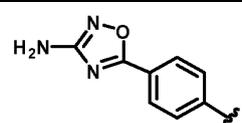
30

Para simplificar, solo los datos seleccionados contra MRSA o *H. influenzae* aislados se resaltan en el presente documento.

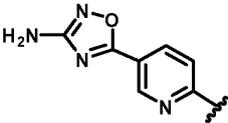
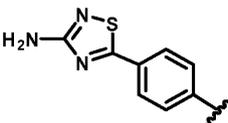
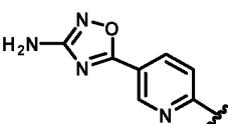
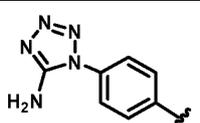
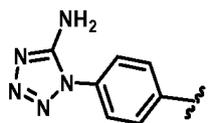
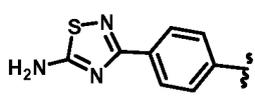
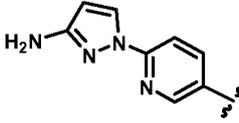
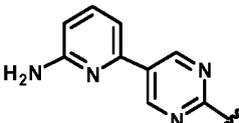
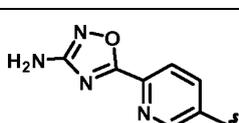
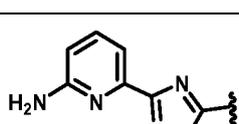
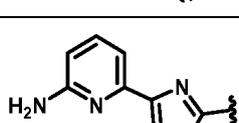
Tabla 9

Compuesto	Ar	Y	A'	<i>H. influenzae</i>	
				33929	49247
2		H	O	2	1
4		H	NC(O)Me	4	4
12		F	NC(O)Me	4,00	2,00
13		H	NC(O)Me	4,00	2,00
14		H	O	4,00	2,00
15		H	O	4,00	2,00
16		H	O	2,00	2,00
17		H	O	2,00	1,00
18		H	NC(O)Me	4,00	2,00
19		H	NC(O)Me	4,00	2,00
20		H	O	4,00	2,00

Compuesto	Ar	Y	A'	<i>H. influenzae</i>	
				33929	49247
21		H	O	2,00	4,00
22		H	NC(O)Me	2,00	2,00
23		F	NH	4,00	2,00
24		F	O	4,00	4,00
25		F	NC(O)Me	4,00	4,00
26		F	O	4,00	4,00
27		F	O	2,00	2,00
28		F	NC(O)Me	2,00	2,00
29		F	NC(O)Me	4,00	2,00
30		F	NC(O)Me	4,00	2,00

Compuesto	Ar	Y	A'	<i>H. influenzae</i>	
				33929	49247
31		F	NC(O)Me	4	2
32		H	O	2	2
33		F	O	4	2
34		H	O	2	2
35		H	O	2	2
36		H	O	2	2
37		H	NC(O)Me	4	2
38		F	O	2	4
39		H	O	1	1
40		H	NC(O)Me	2	2
41		H	O	2	1
42		H	O	2	1

ES 2 691 252 T3

Compuesto	Ar	Y	A'	<i>H. influenzae</i>	
				33929	49247
43		F	O	2	2
44		H	O	2	1
45		H	O	2	1
46		H	O	2	2
47		H	NC(O)Me	2	-
48		H	NC(O)Me	2	-
49		F	O	2	2
50		H	O	2	2
51		H	O	2	2
52		F	O	1	2
53		H	O	1	1

ES 2 691 252 T3

Compuesto	Ar	Y	A'	<i>H. influenzae</i>	
				33929	49247
54		H	O	1	1
55		H	O	2	1
56		F	O	2	2
57		F	NC(O)Et	4	2
58		H	O	2	2
59		F	NC(O)Me	2	2
60		H	O	2	2
61		H	O	2	2
62		H	O	2	2
63		H	O	2	1
64		F	O	2	1

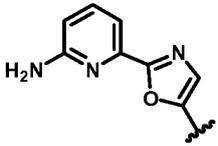
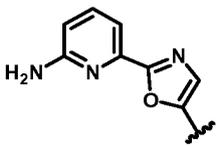
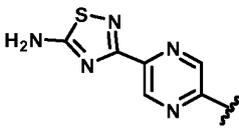
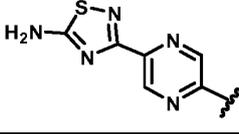
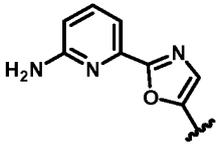
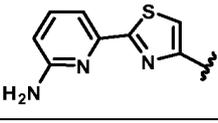
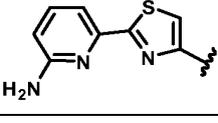
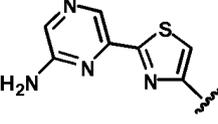
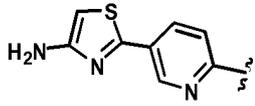
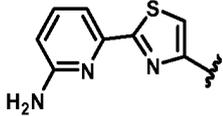
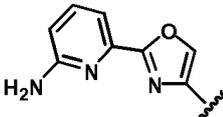
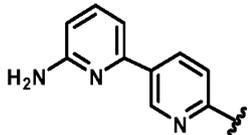
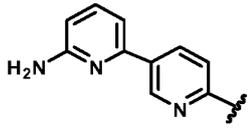
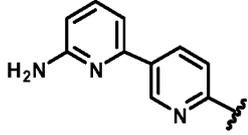
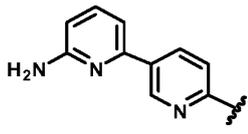
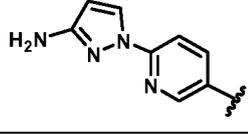
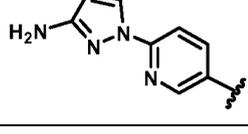
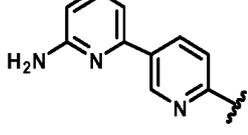
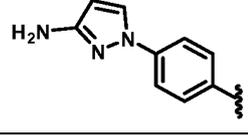
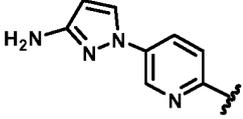
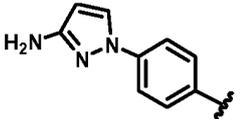
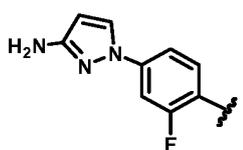
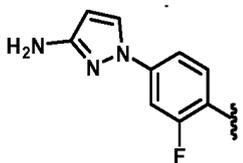
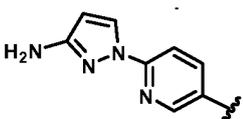
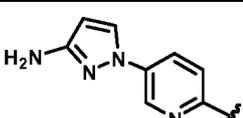
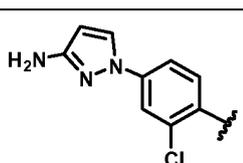
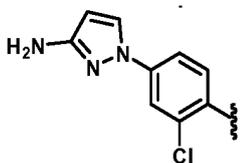
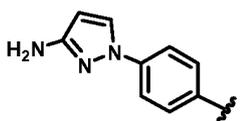
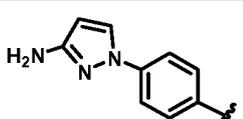
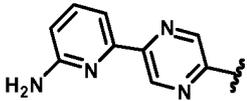
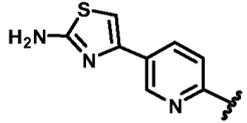
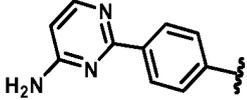
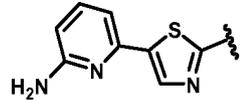
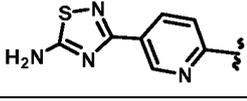
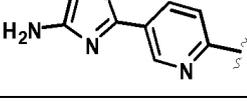
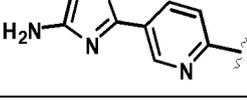
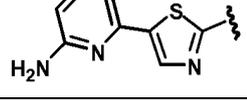
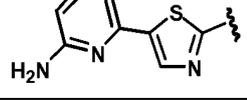
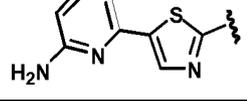
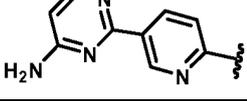
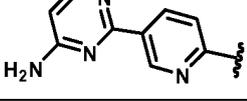
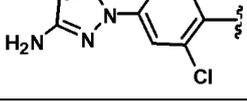
Compuesto	Ar	Y	A'	<i>H. influenzae</i>	
				33929	49247
65		F	NC(O)Et	4	1
66		H	O	2	0,5
67		F	NC(O)Et	4	2
68		H	O	2	2
69		F	NC(O)Et	2	2
70		H	NC(O)Me	2	2
71		H	O	2	NP
72		F	O	1	0,5
73		H	O	2	NP

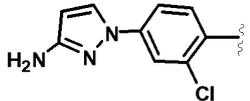
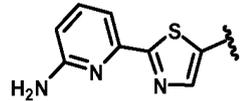
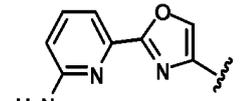
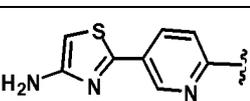
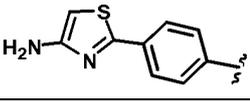
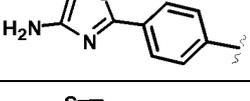
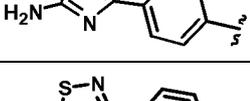
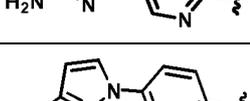
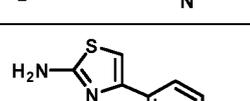
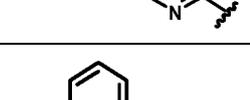
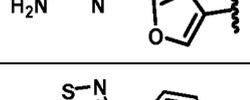
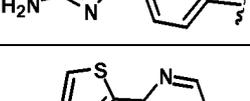
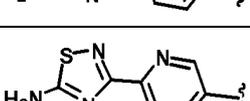
Tabla 10

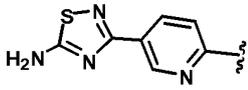
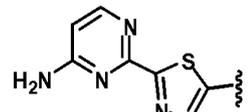
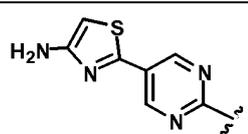
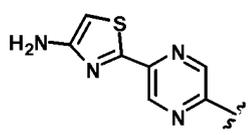
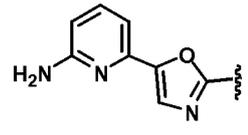
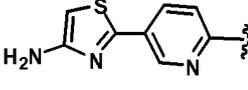
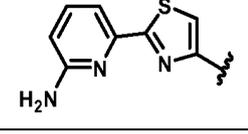
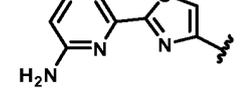
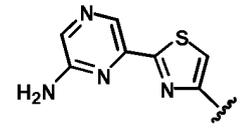
Compuesto	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
1		F	NC(O)Et	2	1
3		F	NC(O)Et	2	1
11		F	NC(O)Et	4	2
74		F	NC(O)Me	8	8
75		F	NC(O)Et	4	4
76		F	NC(O)-propilo	4	4
77		F	NC(O)-ciclopropilo	8	8
78		F	NC(O)Me	8	8
79		F	NC(O)Et	4	2
80		F	NC(O)-isopropilo	4	4
81		F	NC(O)Me	4	4

Compuesto	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
82		F	NC(O)Me	8	4
83		H	NC(O)Et	4	2
84		H	NC(O)Me	8	8
85		F	NC(O)Me	8	4
86		F	NC(O)-isopropilo	4	4
87		F	NC(O)-isopropilo	4	2
88		H	NC(O)Me	8	8
89		F	NC(O)Me	4	4
90		H	NC(O)-isopropilo	8	8
91		F	NC(O)-isopropilo	4	4

Compuesto	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
92		F	NC(O)Et	4	2
93		F	NC(O)-ciclopropilo	8	8
94		F	NC(O)-ciclopropilo	8	8
95		F	NC(O)Me	8	8
96		F	NC(O)Me	8	8
97		F	NC(O)Me	8	8
98		H	NC(O)-isopropilo	8	8
99		F	NC(O)Me	8	8
100		F	NC(O)-isopropilo	8	8
101		F	NC(O)Me	4	2
102		F	NC(O)Me	8	8

Compuesto	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
103		F	NC(O)Me	8	8
104		F	NC(O)Me	8	8
105		F	NC(O)Me	8	8
106		F	NC(O)Me	8	4
107		F	NC(O)Me	16	8
108		H	NC(O)Me	8	8
109		F	NC(O)-isopropilo	2	2
110		F	NC(O)Et	2	2
111		F	NC(O)-isopropilo	2	2
112		F	NC(O)-ciclopropilo	8	4
113		F	NC(O)Et	8	4
114		F	NC(O)-isopropilo	8	4
115		F	NC(O)Et	4	4

Compuesto	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
116		F	NC(O)-isopropilo	4	4
117		F	NC(O)Et	4	2
118		F	NC(O)-isopropilo	8	4
119		H	NC(O)Et	8	4
120		F	NC(O)Et	4	4
121		H	NC(O)Et	8	8
122		F	NC(O)Et	4,00	4,00
123		F	NC(O)Et	4	4
124		F	NC(O)OMe	8,00	4,00
125		F	NC(O)Et	8	4
126		F	NC(O)Me	8	4
127		F	NC(O)Et	4,00	2,00
128		F	NC(O)Et	8,00	4,00
129		F	NC(O)Et	8,00	4,00

Compuesto	Ar	Y	A'	MRSA	
				33591	7662
130		F	NC(O)-isopropilo	4,00	2,00
131		F	NC(O)Et	8,00	4,00
132		F	NC(O)Et	4,00	2,00
133		F	NC(O)Et	4,00	2,00
134		F	NC(O)Et	8,00	4,00
135		F	NC(O)Et-d ₅	2,00	2,00
136		F	NC(O)Me	2,00	2,00
137		F	NC(O)-isopropilo	2,00	1,00
138		F	NC(O)Et	4,00	4,00

La Tabla 11 muestra los datos microbiológicos para los compuestos relacionados del documento US 6878691 como referencia.

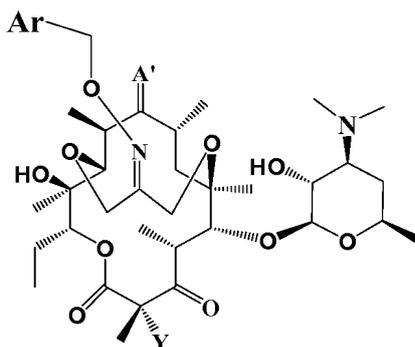
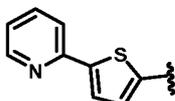
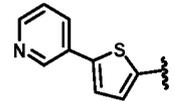
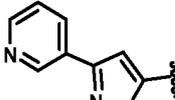
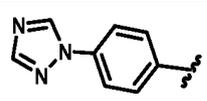
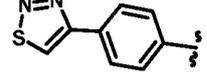
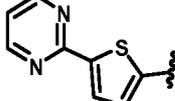
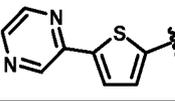
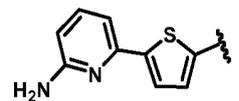
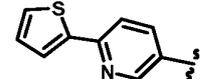
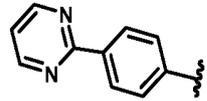
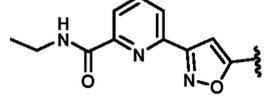
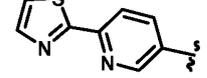
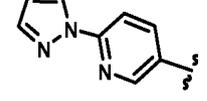
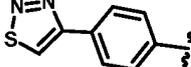
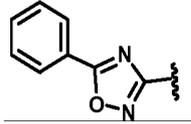
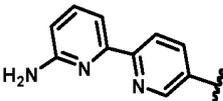
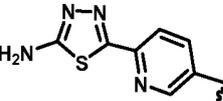
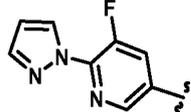


Tabla 11

N.º de ejemplo en el documento US 6878691	Ar	Y	A'	MRSA	<i>H. influenzae</i>	
				33591	33929	49247
115		H	NC(O)Me	>64	16	16
66		H	NC(O)Me	>64	16	16
69		H	NC(O)Me	>64	16	16
91		H	NC(O)Me	>64	16	8
72		H	NC(O)Me	>64	8	8
140		F	NC(O)Me	16	8	8
141		F	NC(O)Me	32	8	8
173		F	NC(O)Me	4	4	4
205		H	NC(O)Me	>64	4	8
193		H	NC(O)Me	64	8	8
195		H	NC(O)Me	>64	32	32
212		H	NC(O)Me	64	4	8
214		F	NC(O)Me	64	4	8

				MRSA	<i>H. influenzae</i>	
N.º de ejemplo en el documento US 6878691	Ar	Y	A'	33591	33929	49247
219		F	NC(O)Me	32	4	4
106		H	NC(O)Me	>64	8	8
227		H	NC(O)Me	32	4	4
234		H	NC(O)Me	>64	4	4
259		H	NC(O)Me	>64	8	8

Los datos de MRSA 7662 no están disponibles para los compuestos del documento US 6878691.

El compuesto 1 (ejemplo 1) no solo tiene una CIM extremadamente potente frente a MRSA sino también muy eficaz en diversos modelos animales de infecciones y se acumula altamente en el sitio de las infecciones en tejido cutáneo infectado de los ratones.

5

Eficacias *in vivo* del compuesto 1 en el modelo de protección sistémica de ratón

Compuesto	Organismo	Vía	CIM (mg/ml)	DE ₅₀ (mg/kg)
1	<i>S. aureus</i> Smith	po	0,13	13,3
1	<i>S. aureus</i> Smith	iv	0,13	4,8
1	<i>S. aureus</i> 7662	iv	1	3,6

Eficacias *in vivo* del compuesto 1 en infección cutánea y de tejidos blandos en ratón

Compuesto	Organismo	Vía	CIM (mg/ml)	DE ₅₀ (mg/kg)
1	MRSA 7662	po	1	29
1	MRSA 7662	iv	1	12

10

Alta acumulación del compuesto 1 en tejidos en el lugar de la infección

50 mg/kg	po	Plasma	Piel no infectada	Absceso en piel infectada
C _{máx}	mg/ml	5,12	3,80	9,03
T _{máx}	h	0,5	3,0	3,0
ABC 0-24h	mg-h/ml	24,4	54,6	257
ABC 0-∞	mg-h/ml	24,5	66,6	617
T _{1/2}	h	5,2	17,9	52,4
Tejido/Plasma	Proporción de ABC 0-∞		2,72	25,2

El compuesto 4 (ejemplo 4) no solo mostró potentes actividades antibacterianas frente a *S. aureus*, *S. pneumonia* y *H. influenzae* resistente a ampicilina, sino que también fue muy eficaz *in vivo* en modelos de infección animal. Además, el compuesto 4 mostró una gran mejora en las propiedades farmacocinéticas de los animales, en particular, con baja excreción, excelente absorción oral (biodisponibilidad) y ABC (área bajo la curva).

5

Modelos animales de infección del compuesto 4 en ratones y ratas

			DE ₅₀ (mg/kg) para MPT y 2Log Red para RLI			
Modelo			Compuesto 4		Telitromicina (Tel)	
			CIM	DE ₅₀	CIM	DE ₅₀
<i>S. aureus</i>	Smith	MPT	0,25	9	0,13	11
<i>S. pneumoniae</i>	7701	MPT	<=0,06	9	0,25	10
<i>H. influenzae</i>	1435	RLI	4	33	2	49
<i>H. influenzae</i>	S1280	RLI	8	46	2	56
<i>H. influenzae</i>	3643	RLI	16	64	4	78

MPT = modelo de ensayo de protección en ratones; RLI = modelo de infección pulmonar en ratas

Farmacocinética oral del compuesto 4 en diferentes especies

Especie	Dosis (mg/kg)	Vd (l/kg)	CL _F (l/h·kg)	T _{1/2} (h)	C _{máx} (mg/ml)	T _{máx} (h)	ABC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	F (%)
Ratones	15	6,8	1,6	2,4	2,43	0,5	9,8	100
Rata	10	1,97	0,64	2,1	2,54	1,7	13,89	87
Perro	5	1,0	0,10	7,3	2,47	1,3	32,6	71
Perro	10	1,54	0,10	15,8	5,04	6,0	84,4	100

10

Farmacocinética oral del compuesto 4 en plasma y tejido pulmonar de rata

Dosis mg/kg	Ruta de la dosis	Órgano	C _{máx} (µg/ml)	T _{máx} (h)	T _{1/2} (h)	ABC ₀₋₂₄ (µg·h/ml)	C _{máx} Pulmón/ plasma	ABC Pulmón/ plasma
10	PO	Plasma	2,54 ± 0,08	1,67 ± 1,15	2,06 ± 0,45	13,89 ± 2,81		
10	PO	Pulmón	19,00 ± 0,08	2,33 ± 1,15	2,51 ± 0,10	110,34 ± 12,94	7,5 ± 1,0	8,0 ± 0,9

Por lo tanto, el compuesto (1) y el compuesto (4) son macrólidos altamente potentes con potencial para ser un nuevo agente antibacteriano para el tratamiento frente a un amplio espectro de infecciones por MRSA altamente resistentes tales como infecciones cutáneas y de tejidos blandos y/o de patógenos del tracto digestivo con buenas eficacias *in vivo*, excelente farmacocinética y alta distribución en tejido pulmonar.

15

- (c) $-C(O)R_4$;
- (d) $-C(O)O-R_4$; y
- (e) $-C(O)N(R_8R_9)$;

5 Q es:

- (a) $-R_4$;
- (b) $-C(O)R_4$;
- (c) $-C(O)NHR_4$;
- 10 (d) $-C(O)OR_4$;
- (e) $-S(O)_2R_4$;
- (f) monosacárido;
- (g) disacárido; o
- (h) trisacárido;

15

Z es:

- (a) hidrógeno;
- (b) $-N_3$;
- 20 (c) $-CN$;
- (d) $-NO_2$;
- (e) $-C(O)NH_2$;
- (f) $-C(O)OH$;
- (g) $-CHO$;
- 25 (h) $-R_3$;
- (i) $-C(O)OR_3$;
- (j) $-C(O)R_3$; o
- (k) $-C(O)NR_8R_9$;

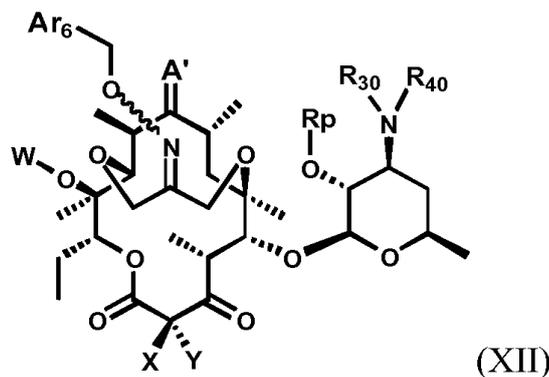
30 U es hidrógeno, V se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno;
- (b) $-OR_4$;
- 35 (c) $-OC(O)R_4$;
- (d) $-OC(O)NHR_4$;
- (e) $-OS(O)_2R_4$;
- (f) $-O$ -monosacárido; y
- (g) $-O$ -disacárido;

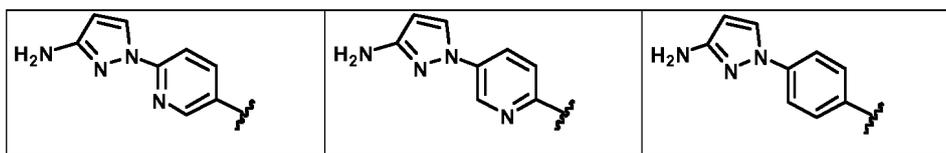
40 O como alternativa, U y V tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos es $C=O$; cada uno de X e Y se selecciona independientemente entre:

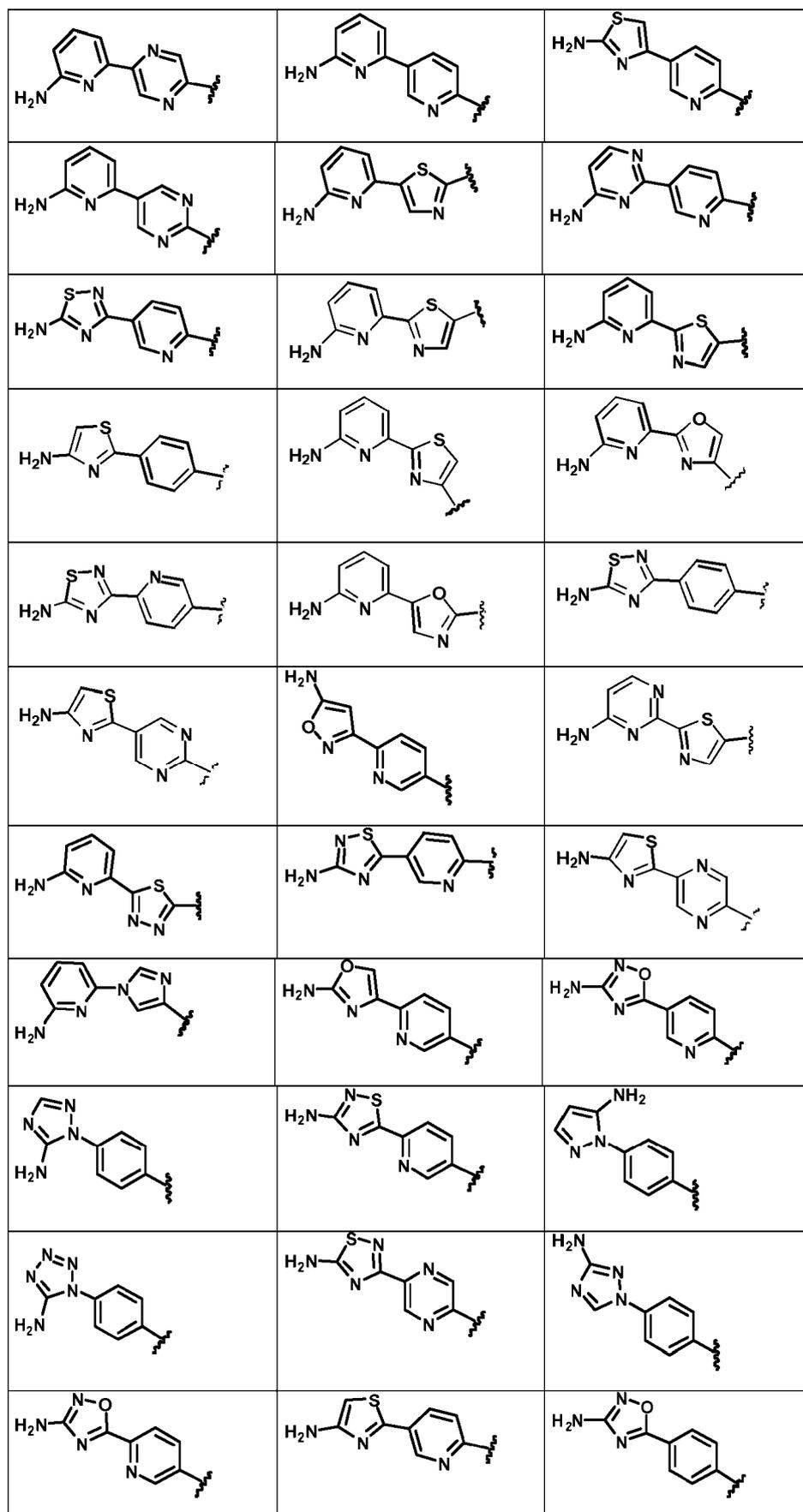
- (a) hidrógeno;
- (b) hidroxilo;
- 45 (c) NR_8R_9 ;
- (d) halógeno; y
- (e) $-R_3$.

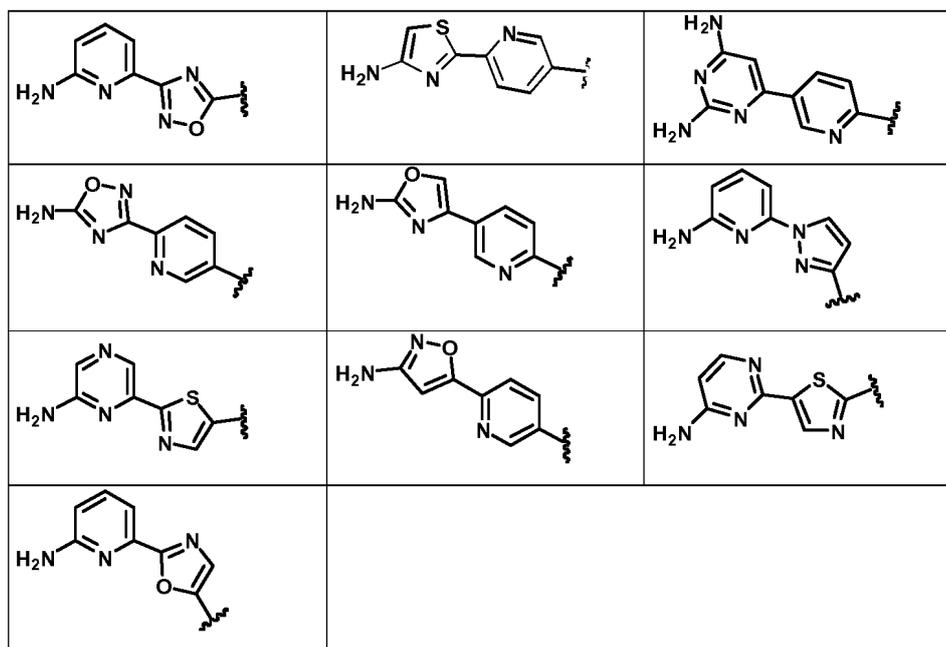
50 2. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula (XII)



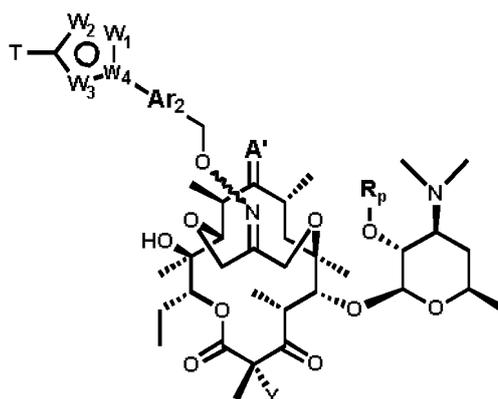
- 5 o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_{30} y R_{40} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, acilo, un grupo alifático sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, un grupo alicíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, un grupo aromático sustituido o sin sustituir, un grupo heteroaromático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico saturado o insaturado; o pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heteroaromático sustituido o sin sustituir; R_p es hidrógeno; A' y el átomo de carbono al que está unido forma un grupo seleccionado entre:
- 10 (a) $C=O$;
 (b) $C=N-J-R_{11}$, en donde J está ausente, O, $C(O)$, SO_2 , NH, $NHC(O)$, $NHC(O)NH$ o $NHSO_2$; y en donde R_{11} se selecciona independientemente entre halógeno y R_4 ;
 (c) $C=CH-J-R_{11}$;
 (d) heterocíclico de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir y saturado o insaturado;
- 15 W, X e Y se definen como en la reivindicación 1; y Ar_6 se selecciona entre los grupos expuestos a continuación y Ar_6 puede estar sustituido adicionalmente.







3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula (XIII)



(XIII)

5

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A' es O o NC(O)R₁₁; R_p es hidrógeno; y T es NR₁R₂, donde cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre:

- 10 (a) hidrógeno;
 (b) -R₃, donde R₃ es -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆ o -alquino C₂-C₆ sustituido o sin sustituir conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;
 (c) -C(O)R₄; donde R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15 (i) hidrógeno;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
 (iii) -R₃; y
 (iv) -R₅, donde R₅ es -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido y sin sustituir conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

20

- (d) -C(O)NHR₄;
 (e) -C(O)OR₄;
 (f) (R₃O)(R₄O)P(O)-; y
 (g) -S(O)₂R₄;

25

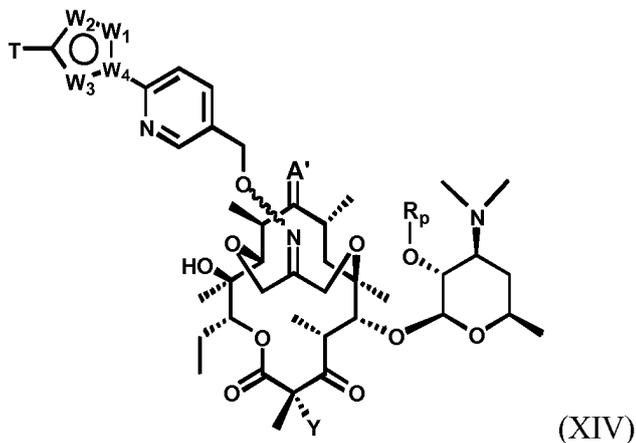
como alternativa, R₁ y R₂ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico condensado o no condensado, sustituido o sin sustituir; cada uno de W₁, W₂ y W₃ se selecciona independientemente entre S, N, O o CR₁₀ en donde R₁₀ se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquilamino sustituido

o sin sustituir, dialquilamino sustituido o sin sustituir, CF_3 , CN , NO_2 , N_3 , sulfonilo, acilo, alifático y alifático sustituido, W_4 es N o C;

a condición de que W_1 , W_2 , W_3 y W_4 se seleccionen de tal forma que el anillo de cinco miembros al que pertenecen sea tiazol, pirazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,4-tiadiazol, triazol o tetrazol; y

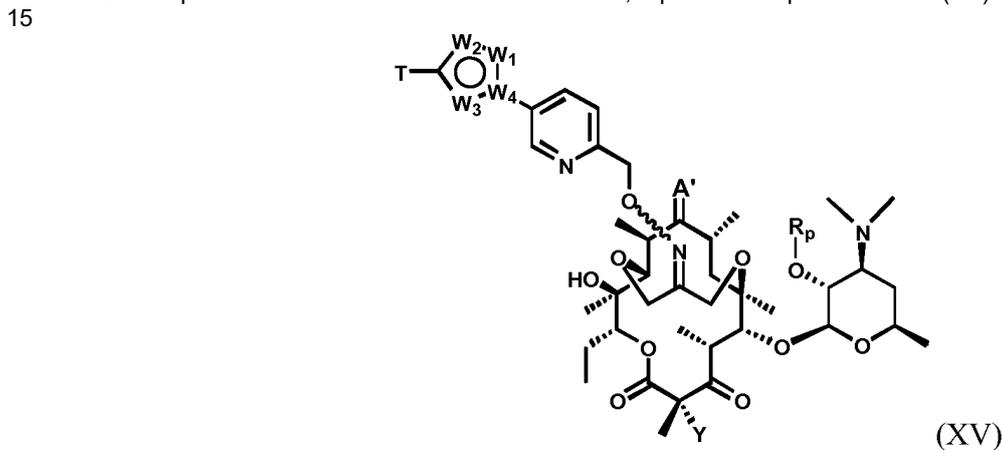
5 Ar_2 , R_{11} e Y son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, representado por la fórmula (XIV)



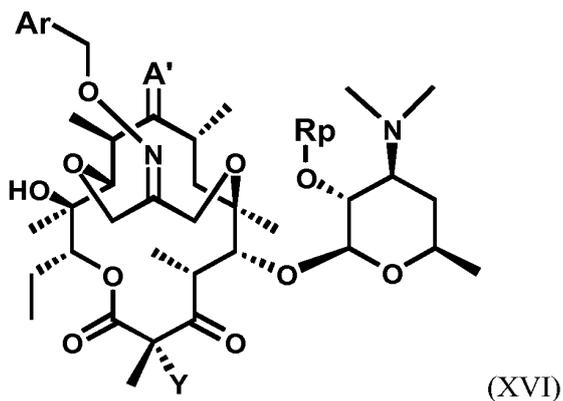
10 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A' es O o $NC(O)R_{11}$; R_p es hidrógeno; y T , W_1 - W_4 , R_{11} e Y son como se definen en la reivindicación 3.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, representado por la fórmula (XV)

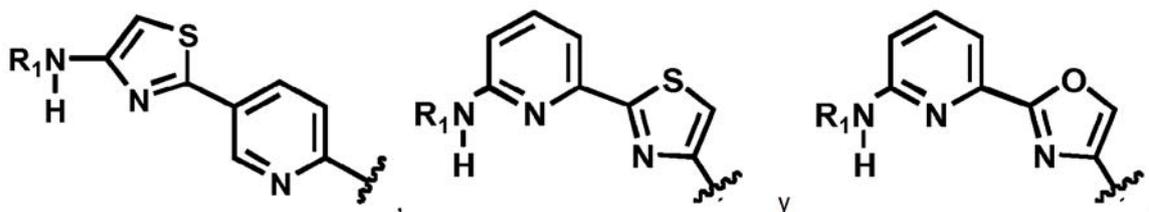


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A' es O o $NC(O)R_{11}$; R_p es hidrógeno; y T , W_1 - W_4 , R_{11} e Y son como se han definido anteriormente en la reivindicación 3.

20 6. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula (XVI)



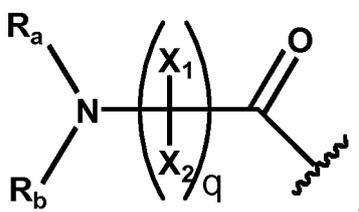
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar se selecciona entre el grupo que consiste en



5 en donde

A' es oxo o NC(O)R₂;

R₁ es hidrógeno, (R_{3a}O)(R_{4a}O)P(O)- o un resto de aminoácido de la fórmula



10

en donde

q es un número entero de 1 a 5;

15 cada uno de X₁ y X₂ es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido; o

20 X₂ es hidrógeno, q es 1 y X₁ y R_a juntos forman un grupo alqueno C₂-C₅- o un grupo alqueno C₂-C₅-; y

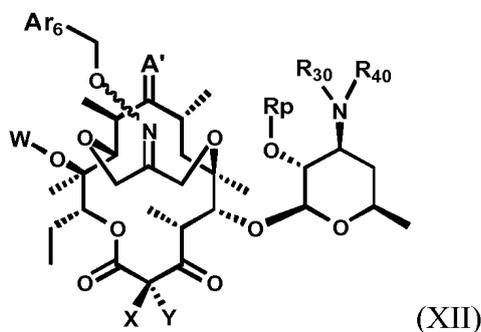
Cada uno de R_a y R_b es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo, arilalquilo, aril-alquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

25 cada uno de R₂, R_{3a} y R_{4a} se selecciona independientemente entre el alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir,

Y es H o F; y

R_p es H.

30 7. Un compuesto representado por la fórmula (XII)



35 o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R₃₀ y R₄₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, acilo, un grupo alifático sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, un grupo alicíclico sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, un grupo aromático sustituido o sin sustituir, un grupo heteroaromático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico saturado o insaturado; o pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico o heteroaromático sustituido o sin sustituir; R_p es hidrógeno;

40 W se selecciona entre:

- (a) hidrógeno;
 (b) -R₃;
 (c) -C(O)R₄;
 (d) -C(O)O-R₄; y
 (e) -C(O)N(R₈R₉);

5

cada uno de X e Y se selecciona independientemente entre:

- (a) hidrógeno;
 (b) hidroxil;
 (c) NR₈R₉;
 (d) halógeno; y
 (e) -R₃;

10

A' y el átomo de carbono al que está unido forma un grupo seleccionado entre:

- (e) C=O;
 (f) C=N-J-R₁₁, en donde J está ausente, O, C(O), SO₂, NH, NHC(O), NHC(O)NH o NHSO₂; y en donde R₁₁ se selecciona independientemente entre halógeno y R₄;
 (g) C=CH-J-R₁₁;
 (h) heterocíclico de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir y saturado o insaturado;

20

R₃ es -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆ o -alquino C₂-C₆ sustituido o sin sustituir conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

25

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en:

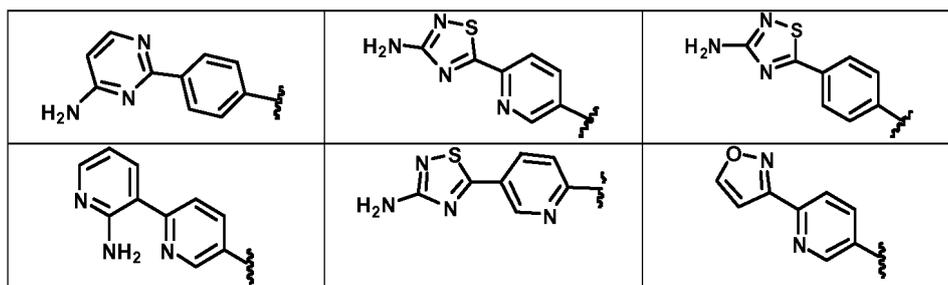
- (i) hidrógeno;
 (ii) arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;
 (iii) -R₃; y
 (iv) -R₅, en donde R₅ es -cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido y sin sustituir conteniendo cada uno 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

30

cada uno de R₈ y R₉ se selecciona independientemente entre R₃; como alternativa, R₈ y R₉ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados, forman un anillo de 3 a 10 miembros que puede contener opcionalmente una o más heterofunciones seleccionadas entre el grupo que consiste en: -O-, -NH-, -N(R₄)-, -S(O)_n-, en donde n = 0, 1 o 2; y

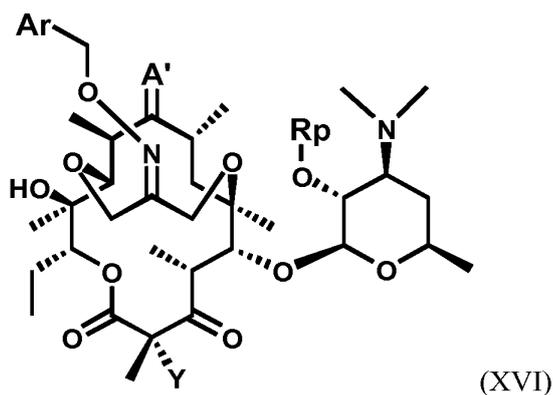
35

Ar₆ se selecciona entre los grupos expuestos a continuación y Ar₆ puede estar sustituido adicionalmente.

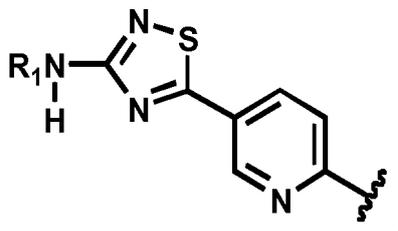


40

8. El compuesto de la reivindicación 7 representado por la fórmula (XVI)



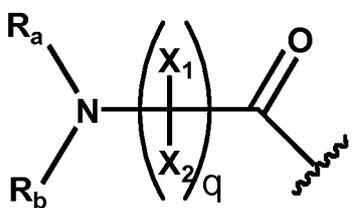
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar es



5 en donde

A' es oxo o NC(O)R₂;

R₁ es hidrógeno, (R_{3a}O)(R_{4a}O)P(O)- o un resto de aminoácido de la fórmula



10

en donde

q es un número entero de 1 a 5;

15 cada uno de X₁ y X₂ es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido; o

20 X₂ es hidrógeno, q es 1 y X₁ y R_a juntos forman un grupo alquilenilo C₂-C₅- o un grupo alquenileno C₂-C₅-; Cada uno de R_a y R_b es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquilalquilo, arilalquilo, aril-alquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

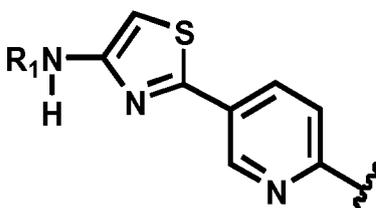
25 cada uno de R₂, R_{3a} y R_{4a} se selecciona independientemente entre el alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, Y es H o F; y R_p es H.

30 9. El compuesto de la reivindicación 6 u 8 en donde q es 1 y X₂ es hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 6 u 8 en donde R₁ es un resto de glicina, D- o L-alanina, D- o L-fenilalanina, D- o L-tirosina, D- o L-leucina, D- o L-isoleucina, D- o L-valina, D- o L-cisteína, D- o L-treonina, D- o L-serina, D- o L-arginina, ácido D- o L-aspártico, ácido D- o L-glutámico, D- o L-lisina, D- o L-histidina, D- o L-asparagina, D- o L-prolina, D- o L-triptófano, D- o L-glutamina, D- o L-metionina, D- o L-homoprolina, D- o L-β-alanina, D- o L-norvalina, D- o L-norleucina, D- o L-ciclohexilalanina o D- o L-*t*-butilglicina; D- o L-4-hidroxiprolina, D- o L-hidroxilisina, D- o L-demosina, D- o L-isodemosina, D- o L-3-metilhistidina, ácido γ-aminobutírico, D- o L-citrulina, D- o L-homocisteína, D- o L-homoserina, D- o L-ornitina o D- o L-metionina sulfona.

40 11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A' es oxo o NC(O)R₂, en donde R₂ es alquilo C₁-C₆.

12. El compuesto de la reivindicación 6 en donde Ar es



45

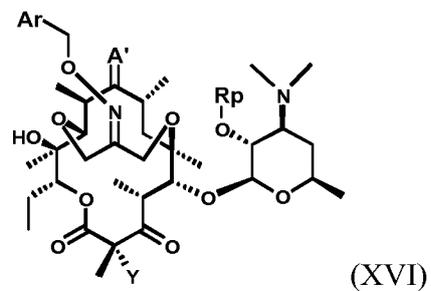
en donde

5 R_1 es hidrogeno o un resto de aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en restos de glicina, D- y L-
 alanina, D- y L-fenilalanina, D- y L-tirosina, D- y L-leucina, D- y L-isoleucina, D- y L-valina, D- y L-cisteína, D- y L-
 treonina, D- y L-serina, D- y L-arginina, ácido D- y L-aspártico, ácido D- y L-glutámico, D- y L-lisina, D- y L-
 10 histidina, D- y L-asparagina, D- y L-prolina, D- y L-triptófano, D- y L-glutamina, D- y L-metionina, D- y L-
 homoprolina, D- y -L-β-alanina, D- y L-norvalina, D- y L-norleucina, D- y L-ciclohexilalanina, D- y L-t-butilglicina,
 D- y L-4-hidroxiprolina, D- y L-hidroxilisina, D- y L-desmosina, D- y L-isodesmosina, D- y L-3-metilhistidina, ácido
 γ-aminobutírico, D- y L-citrullina, D- y L-homocisteína, D- y L-homoserina, D- y L-ornitina y D- y L-metionina; y A'
 es O o NC(O)R₂, donde R₂ es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R₁ es un resto de glicina, L-alanina, L-fenilalanina, L-tirosina, L-
 leucina, L-isoleucina, L-valina, L-cisteína, L-treonina, L-serina, L-arginina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-
 15 lisina, L-histidina, L-asparagina, L-prolina, L-triptófano, L-glutamina, L-metionina, L-homoprolina, L-β-alanina, L-
 norvalina, L-norleucina, L-ciclohexilalanina, L-t-butilglicina, L-4-hidroxiprolina, L-hidroxilisina, L-demosina, L-
 isodesmosina, L-3-metilhistidina, ácido γ-aminobutírico, L-citrulina, L-homocisteína, L-homoserina, L-ornitina o L-
 metionina sulfona.

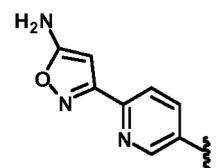
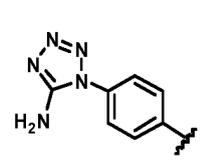
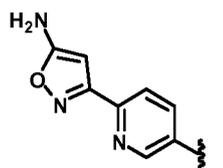
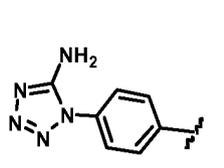
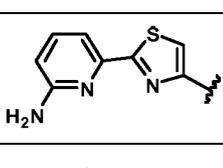
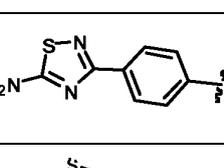
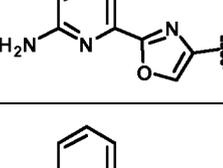
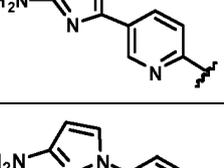
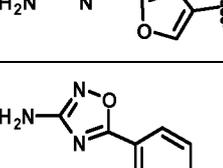
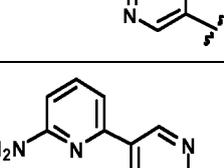
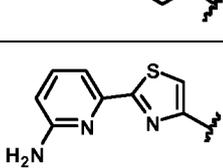
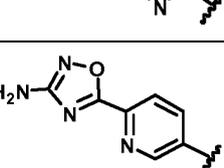
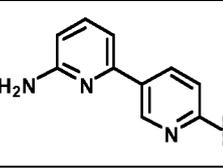
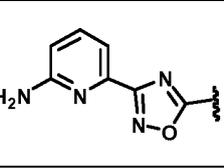
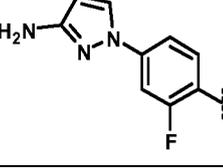
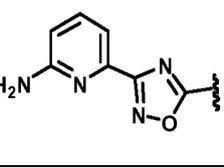
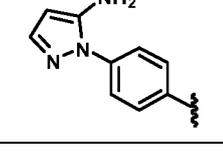
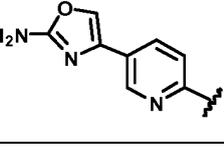
14. El compuesto de la reivindicación 12 en donde R₁ es un resto de L-alanina, L-leucina o L-citrulina.

20 15. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula (XVI)

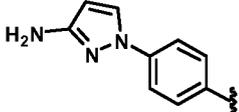
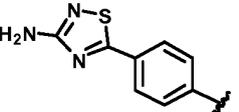
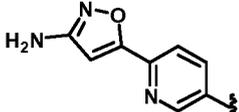
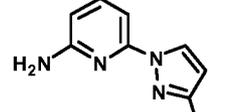
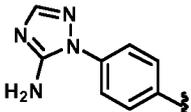
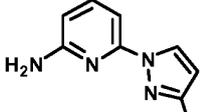
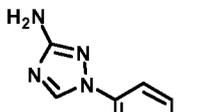
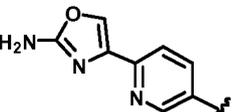
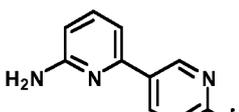
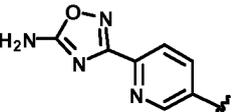
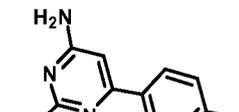
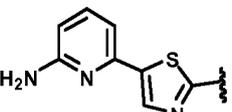
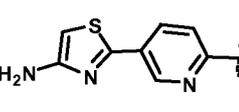
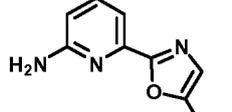
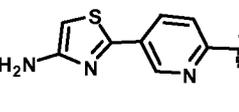
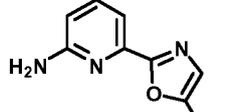
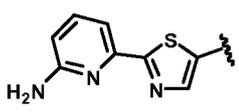
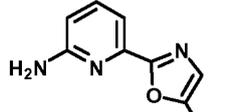
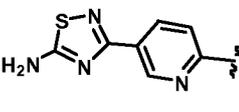
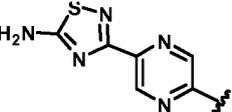


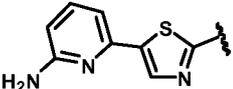
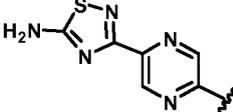
25 o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Rp es H y Ar,
 Y y A' para cada compuesto se exponen en la tabla a continuación:

	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
(a)		F	NC(O)Me	(z)		H	O
(b)		H	NC(O)Me	(aa)		F	O
(c)		H	O	(bb)		H	O
(d)		H	O	(cc)		H	NC(O)Me

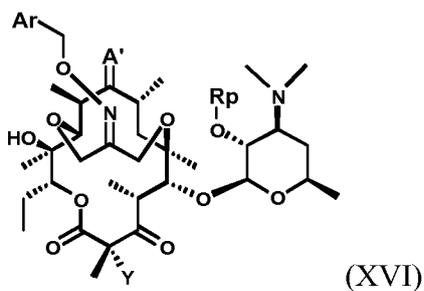
	Ar	Y	A'			Ar	Y	A'
(e)		H	NC(O)Me		(dd)		H	O
(f)		H	O		(ee)		H	NC(O)Me
(g)		F	O		(ff)		H	NC(O)Me
(h)		H	NC(O)Me		(gg)		H	O
(i)		H	O		(hh)		F	O
(j)		F	O		(ii)		H	O
(k)		H	O		(jj)		H	O
(l)		F	NH		(kk)		F	O
(m)		F	O		(ll)		H	O
(n)		F	NC(O)Me		(mm)		H	O

ES 2 691 252 T3

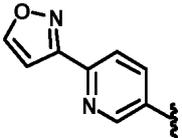
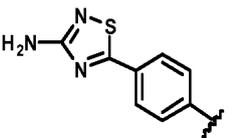
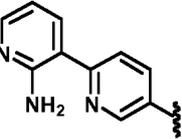
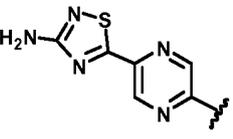
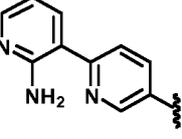
	Ar	Y	A'			Ar	Y	A'
(o)		F	O		(nn)		F	O
(p)		F	O		(oo)		F	NC(O)Et
(q)		F	NC(O)Me		(pp)		H	O
(r)		F	NC(O)Me		(qq)		H	O
(s)		F	NC(O)Me		(rr)		H	O
(t)		F	NC(O)Me		(ss)		H	O
(u)		H	O		(tt)		H	NC(O)Me
(v)		F	O		(uu)		F	NC(O)Et
(w)		H	O		(vv)		H	O
(x)		H	O		(ww)		F	NC(O)Et

	Ar	Y	A'			Ar	Y	A'
(y)		H	O		(xx)		H	O

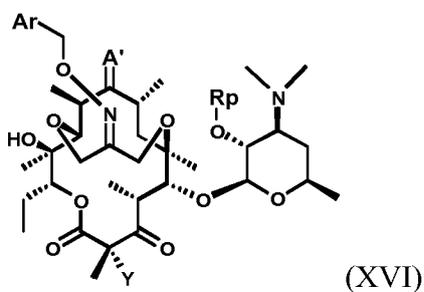
16. El compuesto de la reivindicación 7 representado por la fórmula (XVI)



5 o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Rp es H y Ar, Y y A' para cada compuesto se exponen en la tabla a continuación:

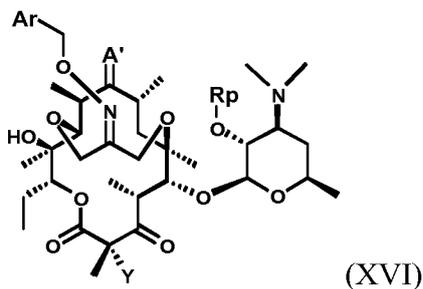
	Ar	Y	A'			Ar	Y	A'
(a)		H	O		(d)		H	O
(b)		H	NC(O)Me		(e)		F	O
(c)		H	O					

10 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (XVI)



15 o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Rp es H y Ar, Y y A' para cada compuesto se exponen en la tabla a continuación:

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (XVI)

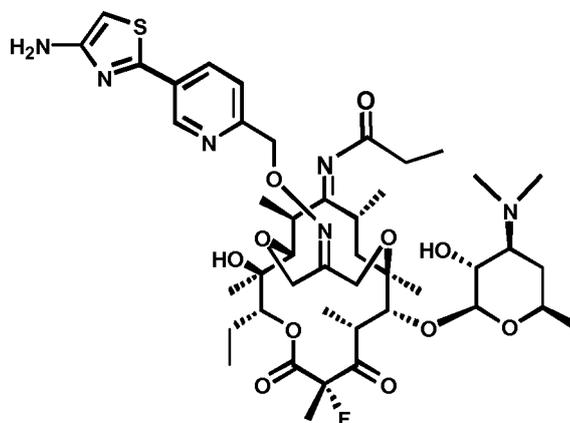


5 o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Rp es H y Ar, Y y A' para cada compuesto se exponen en la tabla a continuación:

	Ar	Y	A'		Ar	Y	A'
A		H	O		E		H O
B		F	O		F		H O
C		H	O		G		H O
D		H	O		H		F NC(O)Et

19. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la estructura

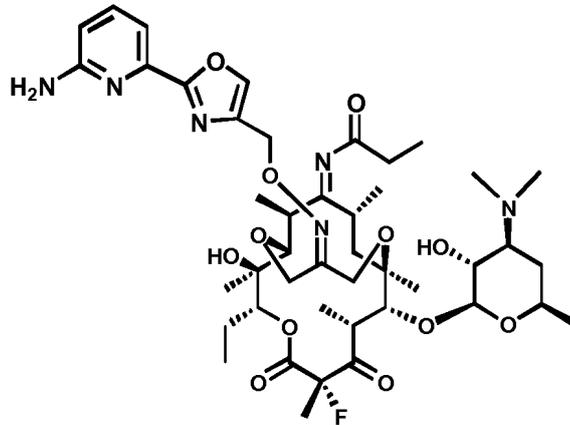
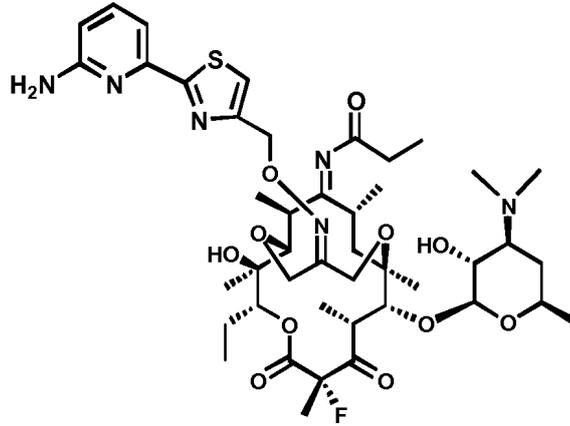
10



o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 20. El compuesto de la reivindicación 19, que es una amida del mismo, en donde la amida se forma uniendo un aminoácido mediante un enlace de amina al grupo amino libre.

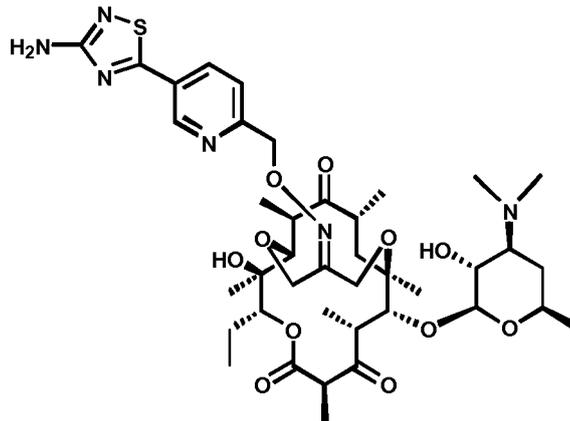
21. El compuesto de la reivindicación 6, seleccionado entre los compuestos expuestos a continuación:



o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo.

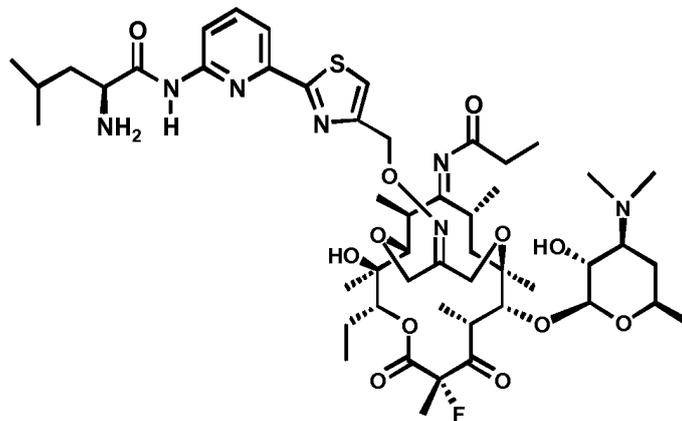
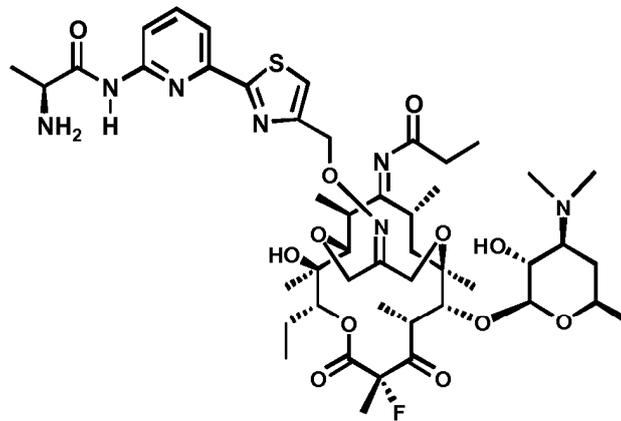
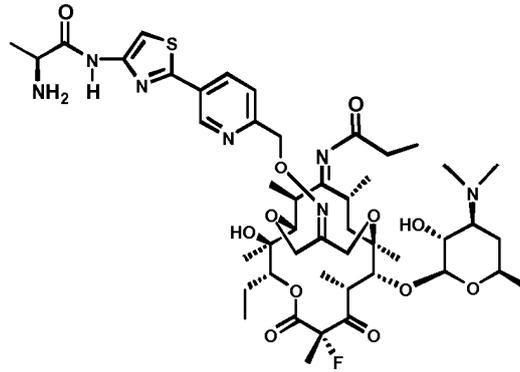
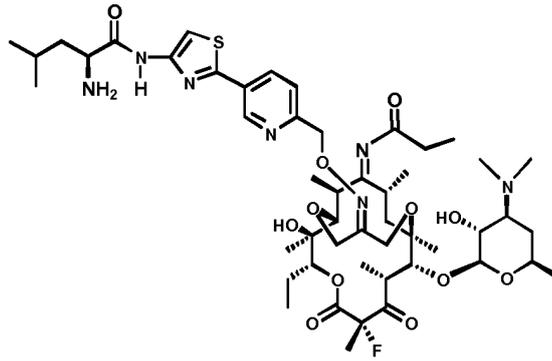
5

22. El compuesto de la reivindicación 7 que tiene la estructura

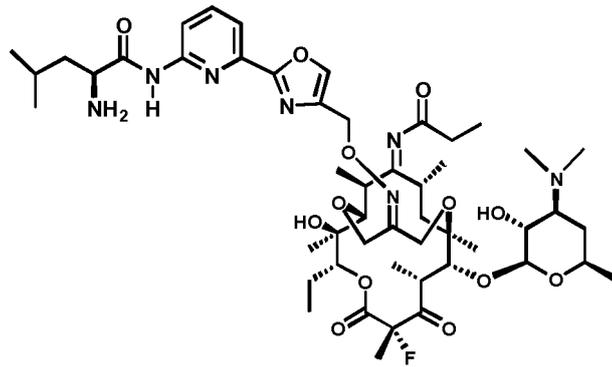


10 o una sal, éster, amida, fosfonamida o sulfonamida farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 6 seleccionado entre los compuestos a continuación:

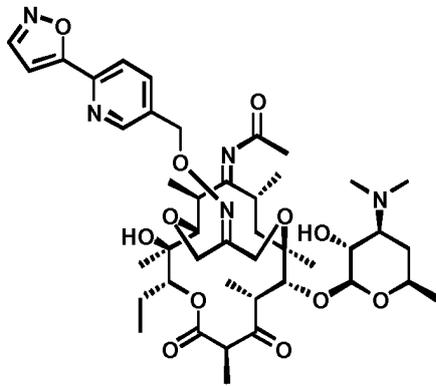


y



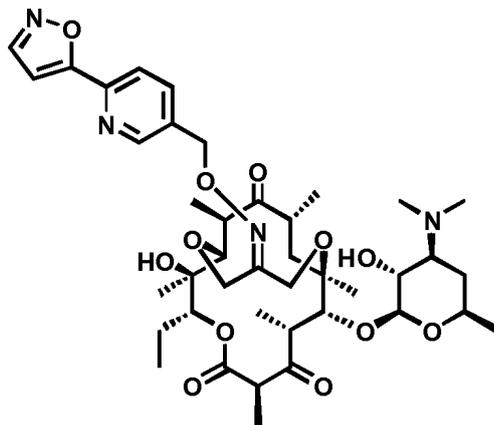
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 24. Un compuesto que tiene la estructura



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 25. Un compuesto que tiene la estructura



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que necesite tal tratamiento.

25

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 para su uso en el tratamiento de:

- (a) fibrosis quística; o
- (b) un trastorno inflamatorio;

5

en un sujeto que lo necesite.

29. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto que necesite tal tratamiento.

10

30. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 26 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

15

- a) fibrosis quística; o
- b) un trastorno inflamatorio,

en un sujeto que lo necesite.