

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 300**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/06** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 261/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2015 PCT/IB2015/059631**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16097995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2015 E 15816893 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3233843**

54 Título: **Compuestos de ácido isoxazol hidroxámico como inhibidores de LpxC**

30 Prioridad:

**16.12.2014 US 201462092402 P**

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

**27.04.2020**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FU, JIPING;  
JIN, XIANMING;  
KARUR, SUBRAMANIAN;  
LAPOINTE, GUILLAUME;  
MADERA, ANN MARIE y  
SWEENEY, ZACHARY KEVIN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 756 300 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

Compuestos de ácido isoxazol hidroxámico como inhibidores de LpxC

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere generalmente a compuestos y composiciones y su uso como medicamento. En determinados aspectos, la invención se refiere al tratamiento de infecciones bacterianas, particularmente infecciones gramnegativas usando los compuestos divulgados en el presente documento. Sin quedar ligados a teoría alguna, se cree que los compuestos actúan inhibiendo la actividad de UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC). La invención incluye compuestos de Fórmula (I) que inhiben LpxC y formulaciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores. Los inhibidores pueden usarse para tratar infecciones bacterianas, especialmente infecciones gramnegativas en sujetos, incluyendo seres humanos. Estos compuestos pueden usarse en solitario o en combinación con otros antibacterianos.

15

**Antecedentes**

En las últimas décadas, la frecuencia de la resistencia antimicrobiana y su asociación con enfermedades infecciosas graves han aumentado a un ritmo alarmante. La creciente prevalencia de patógenos resistentes a uno o más de los antibióticos aprobados para el tratamiento de agentes que causan infecciones nosocomiales, también llamadas infecciones adquiridas en el hospital, es particularmente desconcertante. De los más de 2 millones de infecciones nosocomiales que tienen lugar cada año en Estados Unidos, del 50 al 60 % son causadas por cepas de bacterias resistentes a antimicrobianos. La alta tasa de resistencia a los agentes antibacterianos de uso común aumenta la morbilidad, la mortalidad y los costes asociados con infecciones nosocomiales. En Estados Unidos, se cree que las infecciones nosocomiales contribuyen o causan más de 77.000 muertes al año y cuestan aproximadamente de 5 a 10 billones de dólares anuales. Solo unas pocas clases de antibacterianos aprobados son eficaces en bacterias gramnegativas. Las causas importantes de resistencia gramnegativa incluyen  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Proteus mirabilis*, resistencia a la  $\beta$ -lactamasa cefalosporina de alto nivel de tercera generación (Amp C) entre especies de *Enterobacter* y *Citrobacter freundii*, y genes con resistencia a múltiples fármacos observados en especies de *Pseudomonas*, especies de *Acinetobacter*, y especies de *Stenotrophomonas*.

20

25

30

El problema de la resistencia antibacteriana se agrava por la existencia de cepas bacterianas resistentes a múltiples familias de antibacterianos. Por ejemplo, los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a las fluoroquinolonas son también prácticamente todos resistentes a medicamentos antibacterianos adicionales. Gran parte del esfuerzo por descubrir antibacterianos en la industria farmacéutica está dirigido al desarrollo de medicamentos eficaces contra las bacterias grampositivas. Sin embargo, también existe la necesidad de nuevos antibacterianos gramnegativos, que en general sean más resistentes a una gran cantidad de antibacterianos y agentes quimioterapéuticos que las bacterias grampositivas. Se ha informado de dichos compuestos antibacterianos que actúan sobre la biosíntesis de lipopolisacáridos, incluyendo diversos compuestos de ácido hidroxámico: véase, por ejemplo, el documento WO2004/062601, WO2010/032147, WO2011/073845, WO2012/120397, y WO2012/137094. Una enzima de biosíntesis de lipopolisacárido, UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), se ha informado como un objetivo validado para antibacterianos (Mdluli, et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(6), 2178-84 (2006)). Si bien se han descrito inhibidores de LpxC, sigue existiendo la necesidad de nuevos inhibidores de LpxC. La presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido hidroxámico antibacterianos que se cree que actúan por inhibición de LpxC y que evitan al menos algunos de los mecanismos prevalentes de resistencia a agentes antibacterianos conocidos.

35

40

45

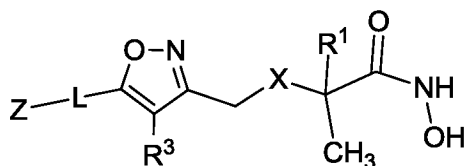
**Breve resumen**

50

La presente invención proporciona nuevos compuestos, formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y el uso de estos nuevos compuestos en métodos para inhibir UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC) y tratar infecciones bacterianas gramnegativas.

55

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X es -NH-, y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y;

o

X es -CH<sub>2</sub>-, y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y o -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es H o halo;

Y se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como elementos de anulares, fenilo y alquilo C<sub>1-3</sub>, y cada Y está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>4</sup>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en la que alquilo C<sub>1-3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con hasta tres grupos seleccionados de halo, CN y -

OH;

L es -C≡C- o -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, halo y metilo;

y

Z se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, piridinilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>;

o, cuando L es -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-, Z tomado junto con uno de los grupos R<sup>5</sup> y cualquier átomo entre Z y el grupo R<sup>5</sup> puede formar un grupo cicloalquilo o cicloalqueno de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>. Diversas realizaciones de estos compuestos se describen adicionalmente en el presente documento.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en un método de inhibición de una enzima desacetilasa en bacterias gramnegativas, afectando así el crecimiento bacteriano, que comprende poner en contacto la bacteria con un compuesto de fórmula I. En este y el siguiente sumario de aspectos y realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula I incluyen cualquiera de los subconjuntos o ejemplos específicos de dichos compuestos que se divulgan en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de inhibición de LpxC, modulando así la virulencia de una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que necesite dicha inhibición (o que necesite tratamiento para dicha infección bacteriana) un compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de un sujeto con una infección bacteriana gramnegativa, en la que el método comprende administrar al sujeto una cantidad antibacterianamente eficaz de un compuesto de fórmula I; opcionalmente, el compuesto puede combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicha administración. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero y, en algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En el presente documento se divulgan infecciones bacterianas gramnegativas adecuadas para el tratamiento con los compuestos y composiciones de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en un método de administración de una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula I a bacterias gramnegativas fermentadoras o no fermentadoras, que puede realizarse *in vivo*, por ejemplo, en un sujeto infectado con la bacteria gramnegativa, o *in vitro*, por ejemplo, en cultivo celular. En ciertas realizaciones del método de administración de una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula I a bacterias gramnegativas fermentadoras o no fermentadoras, las bacterias gramnegativas se seleccionan del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa* y otra *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y otra *Burkholderia* spp.,

*Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter* spp., *Achromobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Moraxella* spp., *Bacteroides* spp., *Francisella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella* spp., *Providencia* spp., *Vibrio* spp., *Salmonella* spp., *Bordetella* spp., *Borrelia* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Citrobacter* spp., *Cedecea* spp., *Serratia* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Fusobacterium* spp., y *Neisseria* spp.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana gramnegativa, en el que la infección bacteriana se selecciona de la especie *Pseudomonadales* y *Enterobacteriaceae* que se selecciona del grupo que consiste en organismos tales como especies de *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, *Yersinia* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I mezclado con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender al menos dos vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se prepara para la administración en forma de una dosificación unitaria que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I para el tratamiento de un sujeto que tiene una infección bacteriana gramnegativa. Típicamente, la dosificación unitaria está en una forma adecuada

para inyección, infusión, inhalación o administración oral.

Se proporcionan formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención que incluyen cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas de estas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula I en la preparación de medicamentos y formulaciones farmacéuticas, para el uso de los compuestos en la inhibición de LpxC, y para el uso de los compuestos como medicamentos, especialmente para tratar infecciones bacterianas en un sujeto.

La presente invención también se dirige a una terapia de combinación para tratar o prevenir una infección bacteriana gramnegativa en pacientes, usando los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas de los mismos, o kits que contienen estos compuestos o composiciones farmacéuticas, en combinación con al menos otro agente terapéutico. A continuación se analizan otros aspectos de la invención.

### Descripción detallada

Con el fin de interpretar la presente memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones, y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural.

Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados, a menos que el contexto indique claramente lo contrario:

"LpxC" es una abreviatura que significa UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa. Si bien no está limitado por la teoría, se cree que los compuestos de la invención proporcionan su efecto antibacteriano principalmente inhibiendo LpxC.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. En determinados aspectos, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Un "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a un sujeto humano.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "un", "una", "el/la" y los términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se ha de interpretar que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, tiene meramente la intención de aclarar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

El término "agente antibacteriano" se refiere a los agentes sintetizados o modificados en el laboratorio que tienen actividad bactericida o bacteriostática. Un agente "activo" en este contexto inhibirá el crecimiento de *P. aeruginosa* y/u otras bacterias gramnegativas. El término "inhibición del crecimiento" indica que se reduce la tasa de aumento en el número de una población de una bacteria particular. Por lo tanto, el término incluye situaciones en las que la población bacteriana aumenta, pero a un ritmo reducido, así como situaciones en las que se detiene el crecimiento de la población, así como situaciones en las que se reduce el número de bacterias en la población, o incluso se elimina la población. Si se usa un ensayo de actividad enzimática para cribar inhibidores, se pueden hacer modificaciones en la captación/eflujo bacteriano, solubilidad, semivida, etc., con respecto a los compuestos para correlacionar la inhibición enzimática con la inhibición del crecimiento.

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido en una o más posiciones por una o cualquier combinación de los radicales adecuados para la sustitución en ese grupo. El número, colocación y selección de sustituyentes se entiende que abarca solo aquellas sustituciones que un químico experto esperaría que fueran razonablemente estables; por lo tanto, "oxo" no será un sustituyente en un anillo de arilo o heteroarilo, por ejemplo, y un solo átomo de carbono no tendrá tres sustituyentes hidroxilo o amino.

"Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "alquilo C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento, representa alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>4</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición debe modificarse en consecuencia, tal como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

"Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento, representa alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>4</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición debe modificarse en consecuencia, tal como "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", representará metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

"Haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o "haloalquilo C<sub>1-4</sub>", como se usa en el presente documento, representa alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono en el que al menos un hidrógeno se ha reemplazado con un halógeno. El número de reemplazos de halógeno puede ser desde uno hasta el número de átomos de hidrógeno en el grupo alquilo sin sustituir. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición debe modificarse en consecuencia. Por lo tanto, "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, que tienen al menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como donde el halógeno es flúor: CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H-, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CHCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-.

"Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, entonces la definición debe modificarse en consecuencia.

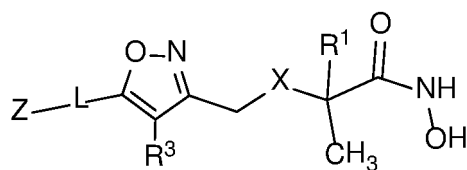
"Heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 a 6 miembros", "heterociclilo de 3 a 10 miembros", "heterociclilo de 3 a 14 miembros", "heterociclilo de 4 a 14 miembros" y "heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refieren, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, de 5 a 6 miembros, de 3 a 10 miembros, de 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros y de 5 a 14 miembros; a menos que se especifique de otro modo, dichos anillos contienen de 1 a 7, de 1 a 5 o de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre como miembros del anillo, y los anillos pueden estar saturados, o parcialmente saturados, pero no ser aromáticos. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El término "heterociclilo" incluye grupos de un solo anillo, grupos anulares fusionados y grupos puenteados. Los ejemplos de dicho heterociclilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octano, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano, azetidina, etilendioxo, oxetano o tiazol.

"Heteroarilo" es un anillo completamente insaturado (aromático). El término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un anillo o sistema anular de 5-10 miembros (por ejemplo, un grupo monocíclico de 5-7 miembros o un grupo bicíclico de 8-10 miembros), a menudo un anillo de 5-6 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen furano, isotiazol, tiadiazol, oxadiazol, indazol, indol, quinolina, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-(1,2,4-triazolilo), 4- o 5-(1,2,3-triazolilo), tetrazolilo, triazina, pirimidina, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales. Las siguientes realizaciones enumeradas son representativas:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



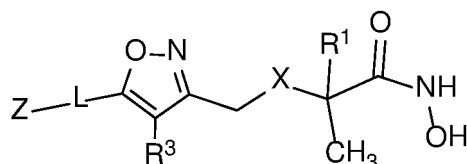
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 X es -NH-, y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y;  
o  
X es -CH<sub>2</sub>-, y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y o -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> es H o halo;  
10 Y se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como elementos de anulares, fenilo y alquilo C<sub>1-3</sub>, y cada Y está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>4</sup>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en la que alquilo C<sub>1-3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con hasta tres grupos seleccionados de halo, CN y -OH;  
L es -C≡C- o -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-;  
15 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, halo y metilo;  
y  
Z se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, piridinilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>;  
20 o, cuando L es -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-, Z tomado junto con uno de los grupos R<sup>5</sup> y cualquier átomo que conecta Z con el grupo R<sup>5</sup> puede formar un grupo cicloalquilo o cicloalqueno de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>.

25

En algunas de estas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I):



(I)

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- X es -NH-, y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y;  
o  
X es -CH<sub>2</sub>-, y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y o -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
35 R<sup>3</sup> es H o halo;  
Y se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como elementos de anulares, fenilo y alquilo C<sub>1-3</sub>, y cada Y está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>4</sup>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en la que alquilo C<sub>1-3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con hasta tres grupos seleccionados de halo, CN y -OH;  
40 L es -C≡C- o -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-;  
R<sup>5</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, halo y metilo;  
y  
Z se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, piridinilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>;  
45 C<sub>1-3</sub>.

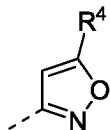
En algunas de estas realizaciones, R<sup>3</sup> es H.

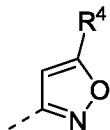
50

Los compuestos específicos de la invención incluyen, los de la Tabla 1, por ejemplo, uno cualquiera o cualquier subconjunto de estos compuestos:

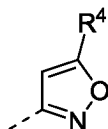
- (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-4-(5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-4-(5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 5 (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(prop-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida  
 (R)-4-(5-(but-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-(3-metilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(pent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida  
 (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-((1-metilciclopropil)etinil)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamida  
 10 (R)-4-(5-(5-fluorobut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-4-(5-(5-fluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-4-(5-(5,5-difluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-4-(5-((3-fluorociclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 15 (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 N-hidroxi-4-(5-(4-(hidroximetil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 N-hidroxi-4-(5-(4-(2-hidroxi-etil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 20 N-hidroxi-4-(5-(4-(2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(feniletinil)isoxazol-3-il)butanamida  
 N-hidroxi-4-(5-(4-((R)-2-hidroxiopropil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-N-hidroxi-4-(5-(4-((S)-2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R)-4-(5-(4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 25 (R)-4-(5-(4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (2S,3R)-2-(((5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida  
 (2S,3R)-2-(((5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida  
 (2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida  
 N,3-dihidroxi-3-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida  
 30 (2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-(((5-(6-metoxihex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)metil)amino)-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida  
 2-(((5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-3-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)-N,3-dihidroxi-2-metilpropanamida  
 (R,E)-4-(5-(but-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R,E)-4-(5-(2-ciclopropilvinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 35 (R,E)-4-(5-(but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R,Z)-4-(5-(but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R,E)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-2-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida  
 40 y (R)-4-(5-(ciclohex-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida.

2. El compuesto de la realización 1, en el que R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y. En algunas de estas realizaciones, Y es un



isoxazol tal como . En algunas de estas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

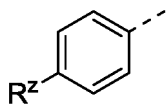
- 45 3. El compuesto de la realización 1, en el que R<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>. En algunas de estas realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo.  
 4. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-3, en el que X es -CH<sub>2</sub>-.  
 50 5. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-2, en el que X es -NH-.  
 6. El compuesto de la realización 2, 4, o 5, en el que Y es isoxazol, opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>4</sup>.



55 7. El compuesto de la realización 6, en el que Y es . En algunas de estas realizaciones, R<sup>4</sup> es

alquilo C<sub>1-3</sub> o cicloalquilo C<sub>3-5</sub>; por ejemplo, R<sup>4</sup> es metilo o ciclopropilo. La línea discontinua en este y otros grupos sustituyentes dibujados como estructuras parciales indica qué posición del grupo está unida al resto de la molécula.

8. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que Z es fenilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>. En algunas de estas realizaciones, Z es un grupo fenilo de la fórmula



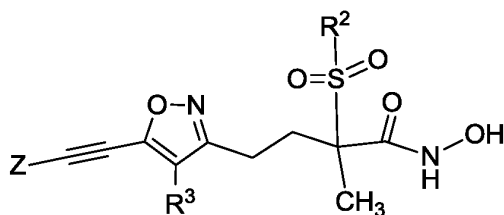
en la que R<sup>z</sup> selecciona de H, halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>. En algunas de estas realizaciones, R<sup>z</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo y alcoxi C<sub>1-3</sub>.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que Z es alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

y Z está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>. En algunas de estas realizaciones, Z es ciclopropilo o ciclobutilo. En otras de estas realizaciones, Z es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno a tres grupos seleccionados de hidroxilo, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>.

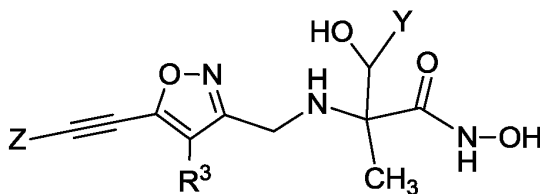
10. El compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que L es -C≡C-. Como alternativa, el compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que L es -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-.

11. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



(II).

12. El compuesto de la realización 1 o cualquiera de las realizaciones 5-10, en el que el compuesto es de Fórmula (III):



(III).

13. Una composición farmacéutica, que comprende: un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 12, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas de estas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. Una combinación farmacéutica, que comprende: un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 12, una cantidad antibacterianamente eficaz de un segundo agente terapéutico, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. La combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 14, en la que el segundo agente antifúngico se selecciona del grupo que consiste en Ampicilina, Piperacilina, Penicilina G, Ticarcilina, Imipenem, Meropenem, Azitromicina, Eritromicina, Aztreonam, Cefepima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftazidima, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Clindamicina, Doxiciclina, Gentamicina, Amikacina, Tobramicina, Tetraciclina, Tigeciclina,



Rifampicina, Vancomicina y Polimixina.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 para su uso en un método de inhibición de una enzima desacetilasa en una bacteria gramnegativa, que comprende poner en contacto la bacteria gramnegativa con el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12 para su uso en un método para tratar a un sujeto con una infección bacteriana gramnegativa, que comprende: administrar al sujeto que lo necesita una cantidad antibacterianamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 12. En algunas de estas realizaciones, el compuesto se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. El compuesto de la realización 17, en el que la infección bacteriana gramnegativa es una infección que comprende al menos una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa* y otra *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y otra *Burkholderia* spp., *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter* spp., *Achromobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Moraxella* spp., *Bacteroides* spp., *Francisella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella* spp., *Providencia* spp., *Vibrio* spp., *Salmonella* spp., *Bordetella* spp., *Borrelia* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Citrobacter* spp., *Cedecea* spp., *Serratia* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Fusobacterium* spp., y *Neisseria* spp.

19. El compuesto de la realización 18, en el que la bacteria es un miembro de la especie Pseudomonadales y Enterobacteriaceae que se selecciona del grupo que consiste en organismos tales como especies de *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, *Yersinia* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

21. El compuesto de la realización 20, en el que el medicamento es para el tratamiento de una infección bacteriana gramnegativa.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana gramnegativa, en el que la infección bacteriana se selecciona de la especie Pseudomonadales y Enterobacteriaceae que se selecciona del grupo que consiste en organismos tales como especies de *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, *Yersinia* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

23. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana gramnegativa en un sujeto, en el que la infección bacteriana se selecciona de la especie Pseudomonadales y Enterobacteriaceae que se selecciona del grupo que consiste en las especies *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, *Yersinia* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

24. El uso de la realización 23, en el que la infección bacteriana es de la especie Pseudomonadales y Enterobacteriaceae que se selecciona del grupo que consiste en las especies *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, *Yersinia* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento pueden usarse o administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos que actúan como inmunomoduladores, por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora, o un inhibidor de una molécula inmuno-inhibidora, o una vacuna. La proteína de muerte programada 1 (PD-1) es un miembro inhibidor de la familia extendida de reguladores de linfocitos T CD28/CTLA4 (Okazaki et al. (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8). PD-1 se expresa en linfocitos B activados, linfocitos T y monocitos. PD-1 es una proteína inmuno-inhibidora que regula negativamente las señales de TCR (Ishida, Y. et al. (1992) *EMBO J.* 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 29 de diciembre de 2006) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745), y se regula positivamente en infecciones crónicas. La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede actuar como un punto de control inmune, que puede conducir a, por ejemplo, una disminución de los linfocitos infiltrantes, una disminución en la proliferación mediada por el receptor de linfocitos T y/o la evasión inmune por células cancerosas o infectadas (Dong et al. (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank et al. (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). La supresión inmune puede revertirse inhibiendo la interacción local de PD-1 con PD-L1 o PD-L2; el efecto es aditivo cuando la interacción de PD-1 con PD-L2 también se bloquea (Iwai et al. (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown et al. (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66). La inmunomodulación se puede lograr mediante la unión

a la proteína inmuno-inhibidora (por ejemplo, PD-1) o a las proteínas de unión que modulan la proteína inhibidora (por ejemplo, PD-L1, PD-L2).

5 En una realización, las terapias combinadas de la invención incluyen un inmunomodulador que es un inhibidor o antagonista de una molécula inhibidora de una molécula de punto de control inmune. En otra realización, el inmunomodulador se une a una proteína que inhibe naturalmente la molécula de punto de control inmuno-inhibidora. Cuando se usa en combinación con compuestos antibacterianos, estos inmunomoduladores pueden mejorar la respuesta antimicrobiana y, por lo tanto, mejorar la eficacia en relación con el tratamiento con el compuesto antibacteriano en solitario. Por lo tanto, un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-12, o una  
10 composición farmacéutica de la realización 13, puede administrarse a un sujeto que está siendo tratado con un inmunomodulador; el inmunomodulador y el compuesto pueden administrarse juntos o por separado, pero se usan simultáneamente para tratar una infección tratable con los compuestos de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

15 El término "puntos de control inmunes" se refiere a un grupo de moléculas en la superficie celular de los linfocitos T CD4 y CD8. Estas moléculas pueden servir eficazmente como "frenos" para modular negativamente o inhibir una respuesta inmune adaptativa. Las moléculas de punto de control inmune incluyen, pero sin limitación, muerte programada 1 (PD-1), antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 y LAG3, que inhiben directamente las células inmunes. Agentes inmunoterapéuticos, que pueden actuar como inhibidores del  
20 punto de control inmune útiles en los métodos de la presente invención, incluyen, pero sin limitación, inhibidores de PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta. La inhibición de una molécula inhibidora puede realizarse por inhibición en el nivel de ADN, ARN o proteína. En algunas realizaciones, un ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, un ARNs, ARNs o ARNs), puede usarse para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibidora es un polipéptido, por ejemplo, un  
25 ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora.

El inmunomodulador se puede administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos en la combinación se pueden administrar en cualquier orden. En general, cada agente se administrará  
30 en una dosis y/o en un cronograma determinado para ese agente. Se apreciará además que los agentes terapéuticos utilizados en esta combinación pueden administrarse juntos en una única composición o administrarse por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que cada uno de los agentes terapéuticos utilizados en combinación se utilicen a niveles que no superan los niveles los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán menores que los utilizados individualmente.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos antibacterianos descritos en el presente documento se administran en combinación con uno o más inmunomoduladores que son inhibidores de PD-1, PD-L1 y/o PD-L2. Cada uno de estos inhibidores puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión, o un oligopéptido. Los ejemplos de dichos inmunomoduladores se conocen bien en la técnica.

40 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 elegido de MDX-1106, Merck 3475 o CT-011.

45 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina).

En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1 tal como AMP-224.

50 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-L1 tal como el anticuerpo anti-PD-L1.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un antagonista de unión anti-PD-L1 elegido de YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, o MDX-1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO2007/005874. El anticuerpo YW243.55.S70 es un anti-PD-L1  
55 descrito en el documento WO 2010/077634.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador es nivolumab (número de registro CAS: 946414-94-4). Los nombres alternativos para nivolumab incluyen MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, o BMS-936558. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano que bloquea específicamente el PD-1. Nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se divulgan en los documentos US  
60 8.008.449, EP2161336 y WO2006/121168.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 Pembrolizumab. Pembrolizumab (también conocido como lambrolizumab, MK-3475, MK03475, SCH-900475 o KEYTRUDA®; Merck) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une a PD-1. El pembrolizumab y otros anticuerpos anti-PD-1 humanizados se divulgan en Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, documentos US 8.354.509,  
65

WO2009/114335, y WO2013/079174.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador es Pidilizumab (CT-011; Cure Tech), un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado que se une a PD1. El pidilizumab y otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1 humanizados se divulgan en el documento WO2009/101611.

Otros anticuerpos anti-PD1 útiles como inmunomoduladores para su uso en los métodos divulgados en el presente documento incluyen AMP 514 (Amplimmune), y anticuerpos anti-PD1 divulgados en los documentos US 8.609.089, US 2010028330 y/o US 20120114649. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es MSB0010718C. MSB0010718C (también conocido como A09-246-2; Merck Serono) es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador es MDPL3280A (Genentech/Roche), un anticuerpo monoclonal IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos contra PD-L1 se divulgan en la patente de EE.UU. N.º: 7.943.743 y la publicación de EE.UU. N.º: 20120039906. Otros agentes de unión anti-PD-L1 útiles como inmunomoduladores para los métodos de la invención incluyen YW243.55.S70 (véase el documento WO2010/077634), MDX-1105 (también denominado BMS-936559), y agentes de unión anti-PD-L1 divulgados en el documento WO2007/005874.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador es AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; por ejemplo, divulgado en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342), es un receptor soluble de fusión de Fc PD-L2 que bloquea la interacción entre PD-1 y B7-H1.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un anticuerpo anti-LAG-3 tal como BMS-986016. BMS-986016 (también denominado BMS986016) es un anticuerpo monoclonal que se une a LAG-3. El BMS-986016, y otros anticuerpos anti-LAG-3 humanizados se divulgan en los documentos US 2011/0150892, WO2010/019570, y WO2014/008218.

En ciertas realizaciones, las terapias combinadas divulgadas en el presente documento incluyen un modulador de una molécula coestimuladora o una molécula inhibidora, por ejemplo, un ligando o receptor coinhibidor.

En una realización, el modulador coestimulador, por ejemplo, agonista, de una molécula coestimuladora se elige de un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o fragmento de unión a antígeno del mismo, o fusión soluble) de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o ligando CD83.

En otra realización, las terapias combinadas divulgadas en el presente documento incluyen un inmunomodulador que es una molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista asociado con una señal positiva que incluye un dominio coestimulador de CD28, CD27, ICOS y/o GITR.

Los agonistas de GITR ejemplares incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión de GITR y anticuerpos anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR bivalentes), tal como, una proteína de fusión de GITR descrita en la patente de EE.UU. N.º: 6.111.090, la patente Europea N.º: 090505B1, la patente de EE.UU. N.º: 8.586.023, las publicaciones PCT N.º: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N.º: 7.025.962, la patente Europea N.º: 1947183B1, la patente de EE.UU. N.º: 7.812.135, la patente de EE.UU. N.º: 8.388.967, la patente de EE.UU. N.º: 8.591.886, la patente Europea N.º: EP 1866339, la publicación PCT N.º: WO 2011/028683, la publicación PCT N.º WO 2013/039954, la publicación PCT N.º: WO2005/007190, la publicación PCT N.º: WO 2007/133822, la publicación PCT N.º: WO2005/055808, la publicación PCT N.º: WO 99/40196, la publicación PCT N.º: WO 2001/03720, la publicación PCT N.º: WO99/20758, la publicación PCT N.º: WO2006/083289, la publicación PCT N.º: WO 2005/115451, la patente de EE.UU. N.º: 7.618.632, y la publicación PCT N.º: WO 2011/051726.

En una realización, el inmunomodulador utilizado es un ligando soluble (por ejemplo, un CTLA-4-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-L1, PD-L2 o CTLA4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, por ejemplo. Los ejemplos de anticuerpos anti-CTLA4 incluyen tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible en Pfizer, anteriormente conocido como ticilimumab, CP-675.206); e ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS N.º 477202-00-9).

En una realización, se administra una molécula de anticuerpo anti-PD-1 después del tratamiento con un compuesto de la invención como se describe en el presente documento.

En otra realización, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo antiLAG-3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un

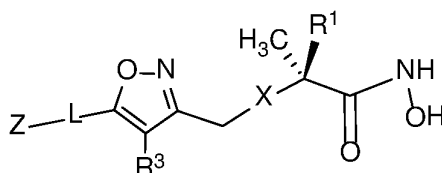
- anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. La combinación de anticuerpos citados en el presente documento puede administrarse por separado, por ejemplo, como anticuerpos separados, o unidos, por ejemplo, como una molécula de anticuerpo biespecífico o trispecífico. En una realización, se administra un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 y un anticuerpo anti-TIM-3 o antiLAG-3, o un fragmento de unión a antígeno de los mismos. En ciertas realizaciones, la combinación de anticuerpos que se menciona en el presente documento se usa para tratar una infección bacteriana seleccionada de las descritas en el presente documento. La eficacia de las combinaciones mencionadas anteriormente puede probarse en modelos animales conocidos en la técnica.
- Los inmunomoduladores ejemplares que se pueden usar en las terapias de combinación incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, afutuzumab (disponible en Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), actimid (CC4047); y citocinas, por ejemplo, IL-21 o IRX-2 (mezcla de citocinas humanas, incluyendo interleucina 1, interleucina 2, e interferón  $\gamma$ , CAS 951209-71-5, disponible en IRX Therapeutics).
- Las dosis ejemplares de dichos inmunomoduladores que se pueden usar en combinación con los compuestos antibacterianos de la invención incluyen una dosis de molécula de anticuerpo anti-PD-1 de aproximadamente 1 a 10 mg/kg, por ejemplo, 3 mg/kg, y una dosis de un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, de aproximadamente 3 mg/kg.
- Los ejemplos de realizaciones de compuestos antibacterianos de la invención en combinación con un inmunomodulador para su uso en métodos incluyen estos:
- i. Un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, y un inmunomodulador.
  - ii. El método de realización i, en el que el inmunomodulador es un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula de punto de control inmune.
  - iii. El método de cualquiera de las realizaciones i e ii, en el que el activador de la molécula coestimuladora es un agonista de uno o más de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 y ligando CD83.
  - iv. El método de cualquiera de las realizaciones i-iii anteriores, en el que el inhibidor de la molécula de punto de control inmune se elige de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y TGFR beta.
  - v. El método de cualquiera de las realizaciones i-iii, en el que el inhibidor de la molécula de punto de control inmune se elige de un inhibidor de PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 o CTLA4, o cualquier combinación de los mismos.
  - vi. El método de cualquiera de las realizaciones i-v, en el que el inhibidor de la molécula de punto de control inmune es un ligando soluble o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula de punto de control inmune.
  - vii. El método de cualquiera de las realizaciones i-vi, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es de una IgG1 o IgG4 (por ejemplo, IgG1 o IgG4 humana).
  - viii. El método de cualquiera de las realizaciones i-vii, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está alterado, por ejemplo, mutado, para aumentar o disminuir uno o más de: unión al receptor Fc, glucosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, función de la célula efectora, o función del complemento.
  - ix. El método de cualquiera de las realizaciones i-viii, en el que la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo biespecífica o multiespecífica que tiene una primera especificidad de unión a PD-1 o PD-L1 y una segunda especificidad de unión a TIM-3, LAG-3, o PD-L2.
  - x. El método de cualquiera de las realizaciones i-ix, en el que el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 elegido de Nivolumab, pembrolizumab o pidilizumab.
  - xi. El método de cualquiera de las realizaciones i-x, en el que el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-L1 elegido de YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, o MDX-1105.
  - xii. El método de cualquiera de las realizaciones i-x, en el que el inmunomodulador es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3.
  - xiii. El método de la realización xii, en el que la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016.
  - xiv. El método de cualquiera de las realizaciones i-x, en el que el inmunomodulador es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 administrada por inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 25 mg/kg, de aproximadamente 10 a 20 mg/kg, de aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o aproximadamente 3 mg/kg, por ejemplo, de una vez a la semana a una vez cada 2, 3 o 4 semanas.
  - xv. El método de la realización xiv, en el que la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente 10 a 20 mg/kg cada dos semanas.
  - xvi. El método de realización xv, en el que la molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a 3 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg o 3 mg/kg, cada dos semanas.
  - xvii. El método de realización xv, en el que la molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, nivolumab, se

administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg en intervalos de 3 semanas.

Los compuestos de la invención, particularmente compuestos de las realizaciones 1-12 descritas anteriormente, exhiben una mayor eficacia contra importantes patógenos gramnegativos resistentes a los fármacos que los compuestos de ácido hidroxámico que se indicaron anteriormente o mejoraron los perfiles de efecto inespecífico; por lo tanto, estos compuestos son especialmente útiles para tratar sujetos con infecciones resistentes a los fármacos o para evitar efectos secundarios adversos.

Los compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos pueden prepararse y usarse como isómeros individuales o como mezclas de isómeros. Métodos para separar los isómeros, incluidos diastereómeros y enantiómeros, se conocen en la técnica, y en el presente documento se describen ejemplos de métodos adecuados. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se usan como un solo isómero sustancialmente puro, lo que significa que al menos el 90 % de una muestra del compuesto es el isómero especificado y menos del 10 % de la muestra es cualquier otro isómero o mezcla de isómeros. Preferiblemente, al menos el 95 % de la muestra es un isómero único. La selección de un isómero adecuado está dentro del nivel habitual de habilidad, ya que un isómero típicamente será más activo en el ensayo de LpxC *in vitro* descrito en el presente documento y será el isómero preferido. Cuando las diferencias de actividad *in vitro* entre los isómeros son relativamente pequeñas, por ejemplo, menos de aproximadamente un factor de 4, se puede seleccionar un isómero preferido basado en el nivel de actividad contra bacterias gramnegativas tales como *P. aeruginosa* en cultivo celular, utilizando métodos tales como los descritos en el presente documento: se prefiere el isómero que tiene una MIC (concentración inhibitoria mínima) inferior.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la estereoquímica representada en la Fórmula (IA).



(IA)

Estos compuestos pueden o no tener un segundo centro quiral en el carbono sustituido con hidroxilo, dependiendo de la selección de Y. Cuando está presente un segundo centro quiral, el diastereómero preferido es típicamente el que tiene una mayor potencia como inhibidor de LpxC en al menos un factor de 4; si los dos isómeros no difieren en un factor de 4 en la actividad *in vitro*, cada isómero o una mezcla de los dos se puede usar adecuadamente para las composiciones de la invención, o se puede preferir el isómero que proporciona una MIC inferior en una especie bacteriana de interés.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse por las rutas sintéticas generales a continuación, ejemplos específicos de las cuales se describen con más detalle en los Ejemplos.

El término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto determinado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse sobre su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) que giran el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los nuevos compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros posibles o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tal como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas

convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Se pretende que todas las formas tautómeras estén incluidas.

5 Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros o diastereómeros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

10 Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico se puede emplear ese modo para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,*O'*-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral.

20 Asimismo, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar inherentemente o por diseño solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos de forma inherente o por diseño.

30 Como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la presente invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y, que típicamente no son biológicamente ni de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

40 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

45 Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

50 Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

55 Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

60 Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

65 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar

formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido de Na, Ca, Mg, o K, carbonato, bicarbonato, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se realizan normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de  
 5 medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

10 Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos de la presente invención que tienen hasta tres átomos con distribuciones de isótopos no naturales, por ejemplo, sitios que están enriquecidos en deuterio o  $^{13}\text{C}$  o  $^{15}\text{N}$ . Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o  
 15 número másico seleccionado diferente de la distribución masa de abundancia natural. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse de forma útil en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , o aquellos en los que están  
 20 presentes isótopos no radioactivos, tales como  $^2\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , a niveles sustancialmente superiores a la distribución normal de isótopos. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ , por ejemplo), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), detección o técnicas de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución en tejido de sustrato o fármaco o en el tratamiento radiactivo de  
 25 pacientes. En particular, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  de la presente invención puede ser particularmente deseable para estudios por PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado típicamente. Las muestras marcadas pueden  
 30 ser útiles con una incorporación de isótopos bastante baja, tal como cuando se usa un radiomarcador para detectar cantidades traza del compuesto.

Además, la sustitución más extensa con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo  
 35 semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la presente invención, y típicamente una muestra de un compuesto que tiene deuterio como sustituyente tiene al menos un 50 % de incorporación de deuterio en la posición o posiciones marcadas. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de  
 40 enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos  
 45 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

50 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristal adecuados.  
 55 Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de la presente invención mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristal. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en compuestos en solución de la presente invención con el formador de co-cristal en condiciones de cristalización y co-cristales aislantes así formados. Los formadores de cocristal adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un  
 60 compuesto de la presente invención.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente  
 65 documento, tiene meramente la intención de aclarar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

La presente invención proporciona nuevos compuestos, formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, métodos para inhibir UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), y su uso en métodos de tratamiento de infecciones bacterianas gramnegativas.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método de inhibición de una enzima desacetilasa en una bacteria gramnegativa, comprendiendo el método la etapa de poner en contacto las bacterias gramnegativas con un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, o sal del mismo.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar a un sujeto con una infección bacteriana gramnegativa, comprendiendo el método la etapa de administrar al sujeto que lo necesite una cantidad antibacterianamente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse por métodos conocidos, incluyendo oral, parenteral, inhalación, y similares. En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se administra por vía oral, como una pastilla, pastillas para chupar, trocisco, cápsula, solución o suspensión. En otras realizaciones, un compuesto de la invención se administra mediante inyección o infusión. La infusión se realiza típicamente por vía intravenosa, a menudo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 15 minutos y 4 horas. En otras realizaciones, un compuesto de la invención se administra por vía intranasal o por inhalación; los métodos de inhalación son particularmente útiles para el tratamiento de infecciones respiratorias. En otras realizaciones, un compuesto de la invención se administra por vía intravenosa, como por infusión IV, en el que el compuesto puede administrarse mientras se disuelve en cualquier solución intravenosa adecuada tal como lactato de Ringer o una solución de glucosa isotónica o salina.

25 Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar afecciones causadas por la producción bacteriana de endotoxina y, en particular, por bacterias gramnegativas y bacterias que usan LpxC en la biosíntesis de lipopolisacárido (LPS) o endotoxina.

30 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de pacientes que padecen o son susceptibles a infecciones del tracto respiratorio (neumonía, abscesos pulmonares, bronquiectasias), bacteriemia (sepsis), fibrosis quística, infecciones de piel y tejidos blandos (heridas, infecciones quirúrgicas, pie diabético complicado, quemaduras complicadas), infecciones intraabdominales o urinarias complicadas, y enfermedades de transmisión sexual causadas por patógenos gramnegativos. Los compuestos de la invención también son útiles en las afecciones que son causadas o exacerbadas por la producción bacteriana de lípido A y LPS o endotoxina, tal como sepsis, choque séptico, inflamación sistémica, inflamación localizada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (AECB). Para estas afecciones, el tratamiento incluye la administración de un compuesto de la invención, o una combinación de compuestos de la invención, opcionalmente con un segundo agente, en el que el segundo agente es un segundo agente antibacteriano o un segundo agente no antibacteriano.

45 Para sepsis, choque séptico, inflamación sistémica, inflamación localizada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (AECB), los segundos agentes no antibacterianos preferidos incluyen antiendotoxinas que incluyen anticuerpos de unión al receptor de endotoxina, anticuerpos de unión a endotoxinas, anticuerpos de proteína de unión a anti-CD14, anticuerpos de proteína de unión a antilipopolisacáridos e inhibidores de tirosina cinasa.

50 En el tratamiento de infecciones graves o crónicas del tracto respiratorio, los compuestos de la presente invención también pueden usarse con segundos agentes no antibacterianos administrados por inhalación. Los agentes no antibacterianos preferidos utilizados en este tratamiento incluyen esteroides antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores, mucolíticos, terapia contra el asma y tensioactivos de fluidos pulmonares. En particular, el agente no antibacteriano puede seleccionarse de un grupo que consiste en albuterol, salbuterol, budesonida, beclometasona, dexametasona, nedocromilo, beclometasona, fluticasona, flunisolida, triamcinolona, ibuprofina, rofecoxib, naproxeno, celecoxib, nedocromilo, ipratropio, metaproterenol, pirbuterol, salmeterol, broncodilatadores, mucolíticos, calfactant, beractant, poractant alfa, surfaxina y pulmozima (también llamada domasa alfa).

60 Los compuestos de la invención pueden usarse, en solitario o en combinación con un segundo agente antibacteriano para el tratamiento de una infección grave o crónica del tracto respiratorio que incluye infecciones pulmonares y nosocomiales graves tales como las causadas por *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxitoca*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Providencia stuartii* y *Citrobacter freundii*, infecciones pulmonares comunitarias tales como las causadas por *Haemophilus influenzae*, especies de *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, especies de *Enterobacter*, especies de *Acinetobacter*, especies de *Klebsiella* y especies de *Proteo*, e infecciones causadas por otras especies bacterianas tales como especies de *Neisseria*, especies de *Shigella*, especies de *Salmonella*, *Helicobacter pylori*,



especies de *Vibrionaceae* y *Bordetella*, así como las infecciones causadas por una especie de *Brucella*, *Francisella tularensis* y/o *Yersinia pestis*.

5 Un compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con otros agentes (compañeros de combinación), por ejemplo, un antibiótico adicional que sea o no de la fórmula I, para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

10 Por el término "combinación", significa una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, como formas de dosificación separadas adecuadas para su uso juntas de forma simultánea o secuencial, o como un kit de partes para la administración combinada, donde un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los compañeros combinados muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

15 Cuando se usan para tratar bacterias gramnegativas, los compuestos de la presente invención pueden usarse para sensibilizar bacterias gramnegativas a los efectos de un segundo agente.

20 En ciertas realizaciones de la presente invención, un compuesto de la presente invención se usa en combinación con un segundo agente antibacteriano; ejemplos no limitantes de segundos agentes antibacterianos para tal uso pueden seleccionarse de los siguientes grupos:

- (1) Macrólidos o cetólidos tales como eritromicina, azitromicina, claritromicina y telitromicina;
- (2) Betalactamas, incluyendo penicilina, tales como penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalosporina, tales como cephalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandol, cefuroxima, cefalexina, cefprozilo, cefaclor, loracarbef, cefoxitina, cefinetazol, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefpiroma, cefepima, y carbapenems tales como carbapenem, imipenem, meropenem y PZ-601;
- (3) monobactamas tal como aztreonam;
- 30 (4) Quinolonas tales como ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacina, pefloxacina, enoxacina, ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina, temafloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, clinafloxacino, gatifloxacina, moxifloxacino, sitafloxacina, ganefloxacina, gemifloxacina y pazufloxacina;
- (5) Sulfonamidas antibacterianas y sulfanilamidas antibacterianas, incluyendo ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfametoxazol y sulfatidina;
- 35 (6) Aminoglucósidos tales como estreptomina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomina, sisomicina, dibekacina e isepamicina;
- (7) Tetraciclinas tales como tetraciclina, clortetraciclina, desmeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, tegaciclina;
- 40 (8) Rifamicinas tales como rifampicina (también llamada rifampicina), rifapentina, rifabutina, bezoxazinorifamicina y rifaximina;
- (9) Lincosamidas tales como lincomicina y clindamicina;
- (10) Glucopéptidos tales como vancomicina y teicoplanina;
- 45 (11) Estreptograminas tales como quinupristina y daflopristina;
- (12) Oxazolidinonas tales como linezolid y tedizolid;
- (13) Polimixina, colistina y colimicina;
- (14) Trimetoprima y bacitracina.
- (15) Inhibidores de la bomba de eflujo.

50 El segundo agente antibacteriano puede administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención, en los que el segundo agente antibacteriano se administra antes de, simultáneamente con, o después del compuesto o compuestos de la presente invención. Cuando se desea la administración simultánea de un compuesto de la invención con un segundo agente y la ruta de administración es la misma, entonces se puede formular un compuesto de la invención con un segundo agente en la misma forma de dosificación. Un ejemplo de una forma de dosificación que contiene un compuesto de la invención y un segundo agente es un comprimido o una cápsula.

60 En algunas realizaciones, una combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente antibacteriano puede proporcionar actividad sinérgica. Por ejemplo, el uso de un compuesto de la invención con vancomicina o una cefalosporina puede ser sinérgico; por lo tanto, en algunas realizaciones, el compuesto de la invención se usa en combinación con vancomicina o una cefalosporina, típicamente por infusión. El compuesto de la invención y el segundo agente antibacteriano se pueden administrar juntos, separados pero simultáneamente, o secuencialmente.

65 Cuando se usan para tratar infecciones graves o crónicas del tracto respiratorio, los compuestos de la invención pueden usarse en solitario o en combinación con un segundo agente antibacteriano; en algunas realizaciones, el segundo agente antibacteriano se administra por inhalación. Opcionalmente, la combinación puede administrarse como una composición única por inhalación. En el caso de administración por inhalación, un segundo agente

antibacteriano adecuado se selecciona del grupo que consiste en tobramicina, gentamicina, aztreonam, ciprofloxacina, polimixina, colistina, colimicina, vancomicina, cefalosporinas, azitromicina y claritromicina. A veces se prefiere la vancomicina.

5 Una "cantidad eficaz" de un compuesto es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana y/o una enfermedad o afección descrita en el presente documento. En un ejemplo, una cantidad eficaz de un inhibidor de LpxC de Fórmula I es una cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana en un sujeto. En otro ejemplo, una cantidad eficaz del inhibidor de LpxC es una cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana, tal como, pero sin limitación, *Pseudomonas aeruginosa* y similares, en un sujeto. La cantidad eficaz  
10 puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuestos de la invención puede afectar a lo que constituye una "cantidad eficaz". Un experto en la técnica sería capaz de estudiar los factores contenidos en el presente documento y hacer la determinación respecto a la cantidad eficaz de los compuestos de la invención sin experimentación excesiva.

15 El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención puede administrarse al sujeto antes o después de la aparición de una infección bacteriana. Además, pueden administrarse varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones graduales, diariamente o secuencialmente, o la dosis puede infundirse de forma continua o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones del compuesto o compuestos de la invención pueden aumentarse o disminuirse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

20 Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de patologías, trastornos o enfermedades como se describe en el presente documento. La invención proporciona el uso de compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades, o para la preparación de composiciones farmacéuticas que tienen compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

25 La expresión "composición farmacéutica" incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes farmacéuticos a los mamíferos, por ejemplo, seres humanos, se les puede dar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99, 5% (más preferiblemente, del 0,5 al 90 %) de un compuesto de Fórmula (I) como principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, u opcionalmente dos o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" está reconocido en la técnica e incluye un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, adecuado para la administración de compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen cargas líquidas o sólidas, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicados en portar o transportar el agente objeto de un órgano, o parte del organismo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros  
40 ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: 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; polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; 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; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Típicamente, los vehículos  
50 farmacéuticamente aceptables están esterilizados y/o sustancialmente libres de pirógenos.

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en las composiciones.

55 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito de sodio, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo,  $\alpha$ -tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

60 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, inhalación, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden estar presentes convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma monodosis será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En

general, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de principio activo, preferiblemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, mucho más preferiblemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

5 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

15 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral puede estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base con sabor, por ejemplo, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) y/o como colutorios y similares, que contienen cada uno una cantidad determinada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

20 En formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tal como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcillas de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

35 Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos compactos se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glucolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

45 Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden ranurarse o se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que liberan el (los) principio (s) activo (s) solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más excipientes descritos anteriormente.

60 Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener un diluyente inerte habitualmente usado en la técnica, tal 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, aceites (en particular, aceites de algodón, de cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

65 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes

humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saporíferos, colorantes, perfumantes y conservantes.

5 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

10 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen dichos vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.

15 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón, o propulsor que se pueda requerir.

20 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además del compuesto 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 pulverizadores pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.

25 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables solo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

35 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, éteres de glicol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

40 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol de ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma inyectable del fármaco se puede llevar a cabo mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

50 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es 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 que tiene 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 por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

55 Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se dan en formas adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, pomada, supositorio, etc., administración por inyección, infusión o inhalación; tópica por loción o ungüento; y rectal por supositorios.

60 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se usan en el presente documento se refieren a modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, habitualmente mediante inyección e incluyen, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e inyección intraesternal e infusión. La infusión intravenosa es a veces un método preferido de administración para los compuestos de la invención. La infusión se puede usar para administrar una dosis diaria única o dosis múltiples. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra por infusión durante un intervalo de entre 15 minutos y 4 horas, típicamente entre 0,5 y 3 horas. Dicha infusión se puede

usar una vez al día, dos veces al día o hasta tres veces al día.

Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica" tal como se usa en el presente documento significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material distinto de directamente en el sistema nervioso central, de manera que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, se somete al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier ruta de administración adecuada, incluyendo vía oral, nasal, en forma de, por ejemplo, una pulverización, por vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como polvos, ungüentos o gotas, incluyendo por vía bucal y sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición y modo de administración particular, sin que sean tóxicos para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se está empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, estado de salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tenga experiencia en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuesto de la invención para un paciente, cuando se usan para los efectos indicados, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, frecuentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg al día, y con frecuencia de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg por kg al día. La dosis diaria total por administración intravenosa es típicamente de 1-4 gramos/día para un sujeto típico (por ejemplo, un sujeto humano de 70 kg); la dosis diaria total por inhalación típicamente será de 50-500 mg al día, o aproximadamente 100-200 mg. Una cantidad eficaz es la cantidad que trata una infección bacteriana.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. Los compuestos administrados por vía oral o por inhalación, se administran comúnmente en una a cuatro dosis al día. Los compuestos administrados por inyección generalmente se administran una vez al día o una vez cada dos días. Los compuestos administrados por vía intravenosa se administran típicamente en una a tres dosis al día.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, Es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica tal como las descritas en el presente documento.

Los compuestos, como se describen en el presente documento, pueden sintetizarse mediante las rutas sintéticas generales a continuación, ejemplos específicos de las cuales se describen con más detalle en los Ejemplos.

#### Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica a la vista de los ejemplos y esquemas proporcionados en el presente documento.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto

final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismo y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como, por ejemplo, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (versión electrónica, 48 volúmenes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weilo, 4ª edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, por solvolisis, reducción, fotólisis o, como alternativa, en condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

Pueden prepararse sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal de una manera *per se* conocida. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metal alcalino orgánico o de metal alcalinotérreo, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tales como hidróxido de sodio o potásico, carbonato o hidrogenocarbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o usándose preferiblemente solamente un pequeño exceso del agente de formación de sal. Las sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, *por ejemplo*, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos de formación de ácidos y sales básicas, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales pueden convertirse de manera habitual en los compuestos libres; las sales de metales y amonio pueden convertirse, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que pueden obtenerse de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida *per se* en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, repartiendo entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o, por ejemplo, cromatografía líquida de media presión sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales pueden elaborarse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Las etapas de proceso para sintetizar los compuestos de la invención pueden realizarse en condiciones de reacción que son *per se* conocidas, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H<sup>+</sup>, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, de -20 °C a 40 °C o a la temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las fases de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, de manera análoga a los métodos descritos en *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005.

Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos

inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tal como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolventes también se pueden usar en el tratamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o reparto.

Los compuestos, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención se refiere también a aquellas formas de los procesos en las que un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso se usa como material de partida y se realizan las etapas de proceso restantes, o en las que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en forma protegida o en forma de sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce en las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona en aún un aspecto adicional:

- Una combinación farmacéutica que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o cualquier subfórmula del mismo, y b) un coagente, por ejemplo, un segundo agente farmacológico como se ha definido anteriormente.
- Un método como se ha definido anteriormente que comprende la administración conjunta, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o cualquier subfórmula del mismo, y un coagente, por ejemplo, un segundo agente terapéutico como se ha definido anteriormente.

El término "administración conjunta" o "administración combinada", o similares, como se usan en el presente documento, pretenden incluir la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en los que los agentes no necesariamente se administran por la misma vía de administración o al mismo tiempo. También se encuentran dentro del alcance de la presente invención combinaciones fijas. La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de sus principios farmacéuticamente activos.

Cada componente de una combinación de acuerdo con esta invención puede administrarse por separado, en conjunto, o en cualquier combinación de los mismos.

El compuesto de la invención, y cualquier agente adicional, se pueden formular en formas de dosificación separadas. Como alternativa, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención, y cualquier agente adicional, se pueden formular juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención puede formularse en una forma de dosificación y el agente adicional puede formularse juntos en otra forma de dosificación. Cualquier forma de dosificación separada puede administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Como alternativa, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe en el presente documento. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones combinadas, o en una sola composición.

### Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos. Los ensayos utilizados en todos los Ejemplos están bien establecidos en la técnica: La demostración de la eficacia en estos ensayos generalmente se considera predictiva de la eficacia en los sujetos.

### ABREVIATURAS

Ac	acetilo
ACN	Acetonitrilo
AcOEt/EtOAc	Acetato de etilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso

Ar	arilo
Bn	bencilo
Bu	butilo (nBu = n-butilo, tBu = <i>terc</i> -butilo)
CDI	Carbonildiimidazol
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	diclorometano
DiBAI-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N-etildiisopropilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EI	Ionización por electronebulización
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Éter	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FC	Cromatografía ultrarrápida
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	Ácido clorhídrico
HMPA	Hexametilfosforamida
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
H <sub>2</sub> O	Agua
l	litro(s)
CL-EM	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato magnésico
Me	metilo
MeI	Yodometano
MeOH	metanol
mg	miligramo
min	minuto o minutos
ml	mililitro
MS	Espectrometría de masas
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato sódico
NH <sub>2</sub> OH	Hidroxilamina
Pd/C	Paladio sobre carbón
Pd(OH) <sub>2</sub>	Hidróxido de paladio
PG	grupo protector
Ph	fenilo
Ph <sub>3</sub> P	trifenil fosfina
Prep.	Preparativa
Fr	Relación de frentes
RP	Fase inversa
Tr	Tiempo de retención
ta	Temperatura ambiente
SiO <sub>2</sub>	Gel de sílice
SOCl <sub>2</sub>	Cloruro de tionilo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	t-Butildimetilsililo
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano



TLC Cromatografía de capa fina  
TsCl Cloruro de toluenosulfonilo

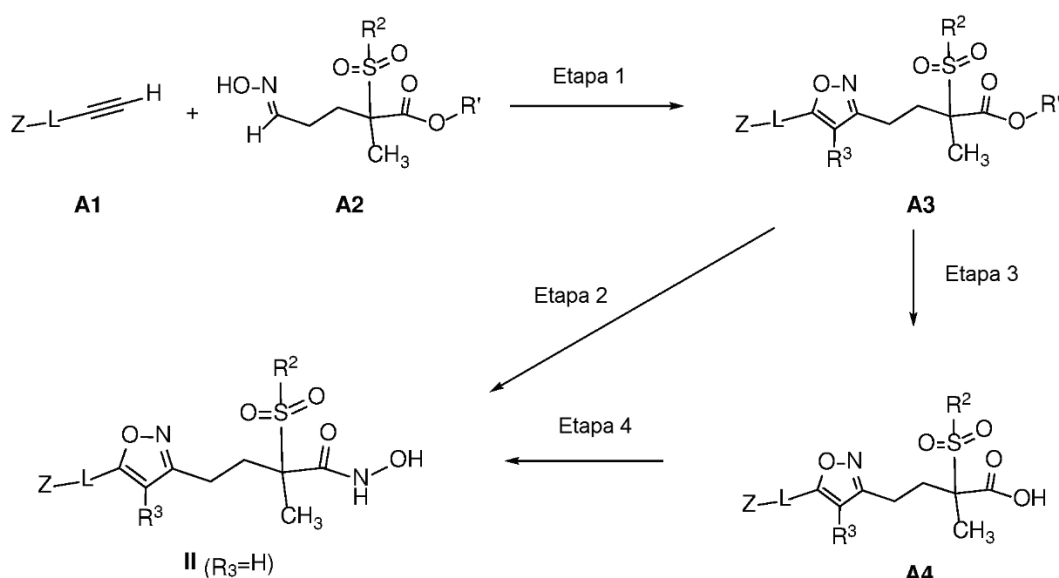
Los compuestos de la invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica con referencia a los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. Los métodos generales para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) se proporcionan en los Esquemas A-C a continuación.

5

### Esquemas sintéticos generales

En el esquema A se representa un método general para sintetizar compuestos de Fórmula (II). La primera etapa es generar un óxido de nitrilo *in situ* de aldoxima **A-2**, que después se somete a cicloadición con un alquino **A-1** para proporcionar el isoxazol **A3**. El éster **A-4** puede convertirse en ácido hidroxámico **II** mediante síntesis directa de amida en presencia de hidroxilamina y una base. El ácido hidroxámico **II** alternativo puede sintetizarse a través de saponificación del éster y amidación del ácido libre con O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (THPONH<sub>2</sub>), seguido de la desprotección del THP en condiciones ácidas (Etapa 3 y 4).

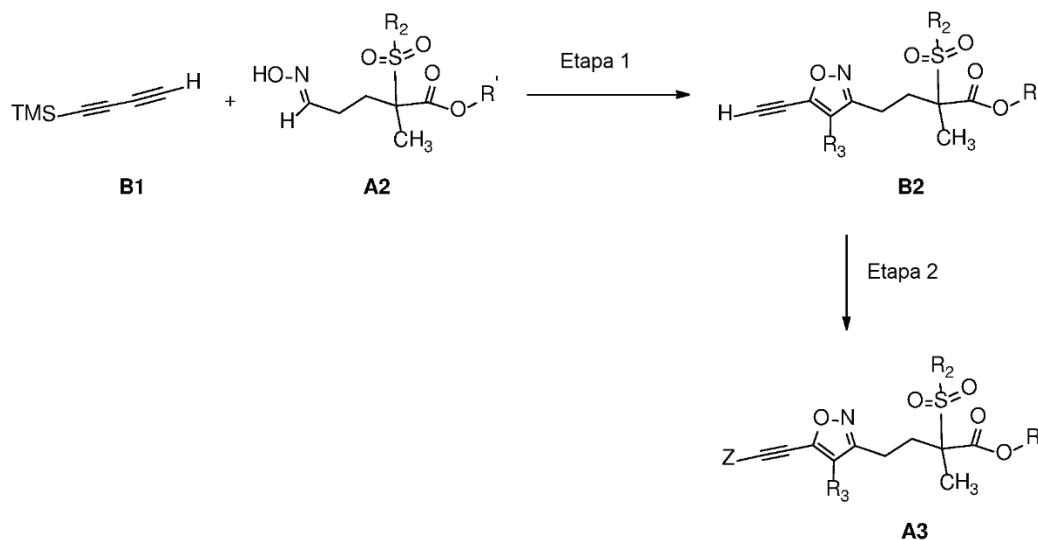
### 15 Esquema A



El Esquema B ilustra un método alternativo para la preparación del intermedio isoxazol **A3**. Se puede obtener el alquino terminal **B2** usando buta-1,3-diin-1-iltrimetilsilano **B1** como el compañero de cicloadición. Se pueden adjuntar diversos grupos Z mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición estándar.

20

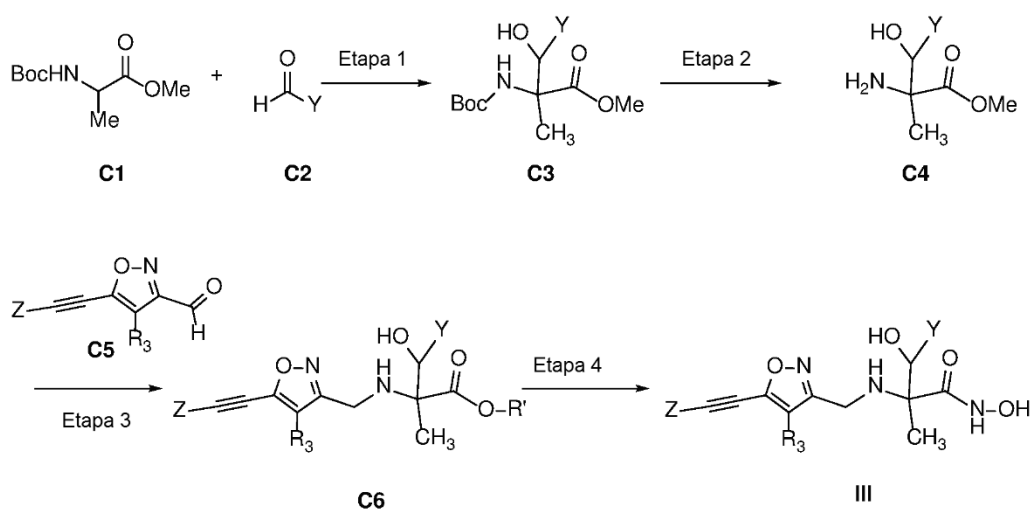
### Esquema B



25

Un método general para sintetizar compuestos de Fórmula (III) se representa en el Esquema C. La reacción de aldo entre N-Boc glicina metil éster **C1** y aldehído **C2** proporcionó el aducto **C3**. El grupo t-butiloxilcarbonilo se escindió en condiciones ácidas para proporcionar la amina primaria **C4**, que puede acoplarse con el aldehído **C5** en condición de aminación reductora. El éster **C6** puede convertirse en ácido hidroxámico **III** mediante síntesis directa de amida en presencia de hidroxilamina y una base.

### Esquema C



10

#### Condiciones generales:

Los espectros de masas se ejecutaron en sistemas LC-MS usando ionización por electrospray. Estos fueron WATERS Acquity Single Quad Detector.  $[M+H]^+$  se refiere a pesos moleculares monoisotópicos. Los espectros de RMN se ejecutaron en espectrómetros de RMN de acceso abierto Varian 400 o Varian 500. Los espectros se midieron a 298K y se referenciaron utilizando el pico de disolvente. Los desplazamientos químicos para la 1H RMN se informan en partes por millón (ppm).

Los espectros de masas se ejecutaron en sistemas LC-MS con una de las siguientes condiciones:

1. Sistema de clase UPLC-H Waters Acquity equipado con un detector SQD.

Columna: ACQUITY UPLC HSS C18 (50\*2,1) mm, 1,8u.

Temperatura de la columna: Ambiente

Fase móvil: A) FA al 0,1 % + acetato de amonio 5 mM en agua.

B) FA al 0,1 % en acetonitrilo.

Gradiente: 5-5 % de disolvente B en 0,40 min, 5-35 % de disolvente B en 0,80 min, 35-55 % de solvente B en 1,2 min, 55-100 % de disolvente B en 2,5 min.

Caudal: 0,55 ml/min.

Los compuestos se detectaron por un detector de matriz de fotodiodos Waters.

2. Sistema de LCMS Waters equipado con un detector ZQ 2000.

Columna: X-BRIDGE C18 (50\*4,6) mm, 3,5u.

Temperatura de la columna: Ambiente

Fase móvil: A)  $NH_3$  al 0,1 % en agua.

B)  $NH_3$  al 0,1 % en acetonitrilo.

Gradiente: 5-95 % de disolvente B en 5,00 min.

Caudal: 1,0 ml/min.

Los compuestos se detectaron por un detector de matriz de fotodiodos Waters.

3. Sistema Waters ACQUITY UPLC y equipado con un sistema ZQ 2000 MS.

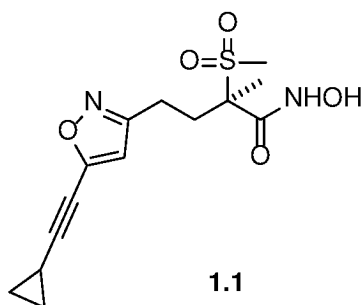
Columna: Kinetex de Phenomenex, 2,6 um, 2,1 x 50 mm Temperatura de la columna: 50 °C

Gradiente: 2-88 % (o 00-45 %, o 65-95 %) de disolvente B durante un periodo de 1,29 min Caudal: 1,2 ml/min.

Los compuestos se detectaron por un detector de matriz de fotodiodos Waters.

#### I.1. Síntesis de (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.1]

45

**Método A:****5 Etapa 1. Síntesis de (ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano [1.1a]**

A una solución de (bromoetilil)ciclopropano (60 g, 414 mmol) en piperidina (345 ml) a 0 °C se le añadieron etiltrimetilsilano (44,7 g, 455 mmol) y CuI (7,88 g, 41,4 mmol). Después, la solución se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se interrumpió añadiendo una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y después se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, heptano como eluyente para dar el producto (42 g, rendimiento del 62 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,13 - 0,24 (m, 9 H) 0,72 - 0,91 (m, 4 H) 1,25 - 1,36 (m, 1 H)

**15 Etapa 2. Síntesis de 5-cloro-5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonyl)pentanoato de etilo [1.1b]**

Se añadió NCS (10,8 g, 81 mmol, 1,2 equiv.) a una solución de 5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonyl)pentanoato de etilo (17 g, 67,6 mmol) en DMF (34 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas. Después, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el producto (19 g, rendimiento del 98 %). El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 286,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**25 Etapa 3. Síntesis de 4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-etilo [1.1c]**

A una solución de **1.1a** (8,4 g, 51,8 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,3 g, 104 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 horas. Después, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) y se filtró. Después, el filtrado se puso en un baño de hielo-agua y se añadió **1.1b** (14,79 g, 51,8 mmol). Después, se añadió TEA (14,43 ml, 104 mmol) a la solución anterior durante 30 min y la mezcla se agitó a ta durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con TBME y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 60 %, para dar (±)-**1.1c** (9,0 g, 51 %). Los dos enantiómeros se separaron por HPLC quiral.

Condición de separación: columna AD quiral; caudal: 30 ml/min; disolvente: Heptano/EtOH = 50/50; presión 8,7 MPa (1263 psi). Producto 1: Tr 3,76 min, producto 2: tr 4,73 min. El producto 2 es el isómero deseado **1.1c** (3,0 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,84 - 1,08 (m, 4 H) 1,32 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,45 - 1,56 (m, 2 H) 1,68 (s, 3 H) 2,17 (s, 1 H) 2,25 - 2,40 (m, 1 H) 2,53 - 2,71 (m, 2 H) 2,80 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 4,27 (c, J=7,11 Hz, 2 H) 6,17 (s, 1 H). LCMS (m/z): 340,3 [M+H]<sup>+</sup>.

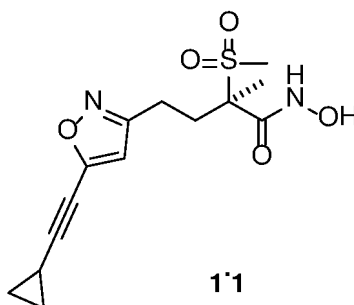
**40 Etapa 4. Síntesis de ácido (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico [1.1d]**

Se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,3 g, 2,0 mmol) a una solución de **1.1c** (1,2 g, 3,5 mmol) en THF/MeOH/agua (12 ml, 1/1/1) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 hora. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El material restante se acidificó con una solución acuosa 3,0 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto (1,1 g, rendimiento cuantitativo). El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 312,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**45 Etapa 5. Síntesis de (2R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida [1.1e]**

A una solución de **1.1d** (1,1 g, 3,53 mmol) en DMF (6 ml) a ta se le añadieron aza-HOBt (0,866 g, 6,36 mmol), EDC (1,016 g, 5,30 mmol), y O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0,621 g, 5,30 mmol), TEA (1,477 ml, 10,60 mmol). La solución se agitó a 45 °C durante 3 horas y después a ta durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 70 % para dar el producto 1,2 g (rendimiento del 83 %). LCMS (m/z): 411,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**55 Etapa 6. Síntesis de (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.1]**



5 A una solución de **1.1e** (1,2 g, 2,92 mmol) en MeOH (5,0 ml) y DCM (5,0 ml) a 0 °C se le añadió HCl (0,731 ml, 4,0 M en dioxano, 2,92 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 hora. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El material restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, acetona/heptano del 0 al 60 % para dar el producto 0,79 g (rendimiento del 81 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): 10,97 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,71 (dd, *J* = 17,3, 9,1 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,69 (ddd, *J* = 13,3, 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 0,99 (td, *J* = 6,8, 4,0 Hz, 2H), 0,88 - 0,82 (m, 2H). LCMS (m/z): 327,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Método B

### Síntesis alternativa de 1.1c

15

#### Etapa 7. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonyl)hex-5-enoato de etilo [1.1f]

20 A una solución de 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo (50 g, 277 mmol) en DMF (277 ml) a 0 °C se le añadió NaH (14,43 g, 60 %, 361 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 4-bromobut-1-eno (41,2 g, 305 mmol) durante 30 min. Después, la mezcla se agitó a ta durante 18 horas. El disolvente se eliminó a alto vacío. Al residuo se le añadió TBME y después se inactivó con una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con TBME. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 50 % para dar el producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 1,62 (s, 3 H) 1,91 - 2,06 (m, 2 H) 2,12 - 2,42 (m, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 4,28 (c, *J*=7,14 Hz, 2 H) 4,92 - 5,14 (m, 2 H) 5,64 - 5,86 (m, 1 H)

25

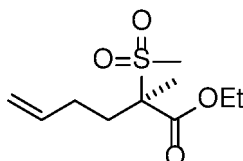
#### Etapa 8. Separación de 1.1f para proporcionar 1.1f-I y 1.1f-II

El material racémico **1.1f** se separó en el enantiómero **1.1f-I** y **1.1f-II** por cromatografía de lecho móvil simulado.

30

Instrumentación	Unidad BAYCC50 SMB
Caudal	Eluyente: 13,58 l/h Alimentación: 0,53 l/h Extracto: 11,2 l/h Residuos de refinado: 2,9 l/h Reciclaje: 24,00 l/h
Fase móvil	80:20 de Heptano:EtOH
Columna	Chiralpak AD 20uM 8 x (100 x 50 mm)
Tiempo de cambio	71 s
Temperatura	25 °C
Pico 1	5,5 min
Pico 2	8,9 min

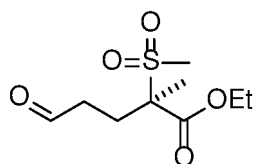
El segundo pico es el isómero deseado (R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)hex-5-enoato de etilo **1.1f-II**.



**1.1f-II**

35

#### Etapa 9. Síntesis de (R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-5-oxopentanoato de etilo [1.1g]

**1.1g**

5 A una solución de **1.1f-II** (6 g, 25,6 mmol) en dioxano (128 ml) y agua (43 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (5,49 g, 51,2 mmol) y OsO<sub>4</sub> (3,25 g, 4 % en agua, 0,512 mmol). Después de 30 min, la solución se puso en un baño de hielo-agua y se añadió NaIO<sub>4</sub> (21,91 g, 102 mmol). Después, la mezcla se agitó a ta durante 18 horas. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución ac. al 1,0 de HCl, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Disolvente): 1,32 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,61 (s, 3 H) 2,22 - 2,36 (m, 1 H) 2,43 - 2,62 (m, 2 H) 2,63 - 2,76 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 4,28 (c, J=7,14 Hz, 2 H) 9,69 - 9,92 (m, 1 H)

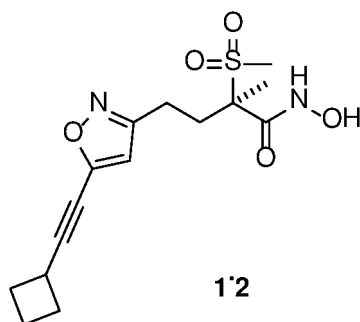
#### Etapa 10. Síntesis de (R)-5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonil)pentanoato de etilo [1.1h]

15 A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,0 g, 28,2 mmol) en agua (26 ml) se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (2,4 g). Después de agitar a ta durante 10 min, se añadió una solución de **1.1g** (6,0 g, 25 mmol) en EtOH (26 ml) y la solución se agitó a ta durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El material restante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto 6,4 g. El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 252,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 Etapa 11. Síntesis de Síntesis de 4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-etilo [1.1c]

25 El Compuesto **1.1c** se sintetizó a partir de **1.1h** mediante el procedimiento del ejemplo 1.1 etapa 2-3. La separación quiral en la etapa 3 es innecesaria, ya que **1.1h** es enantioméricamente puro.

#### I.2. Síntesis de (R)-4-(5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.2]

**1.2**

#### 30 Etapa 1. Síntesis de (yodoetil)ciclobutano [1.2a]

35 Se añadió *n*-BuLi (53,6 ml, 2,5 M en hexano, 86 mmol) a una solución de 6-clorohex-1-ina (5,21 ml, 42,9 mmol) en THF (107 ml) a -78 °C y la solución resultante se agitó a ta durante 24 horas. Después, se añadió yodo (10,88 g, 42,9 mmol) y la solución se agitó a ta durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre TBME y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, heptano al 100 %, para dar el producto 3,4 g (rendimiento del 38 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,79 - 1,96 (m, 2 H) 2,08 - 2,31 (m, 4 H) 3,16 (m, 1 H)

#### 40 Etapa 2. Síntesis de (ciclobutilbuta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano [1.2b]

45 Un matraz se cargó con piperidina (11 ml) y se desgasificó. A 0 °C, se añadió **1a** (2,8 g, 13,59 mmol) seguido de CuI (0,259 g, 1,359 mmol) y etiniltrimetilsilano (1,468 g, 14,95 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a ta durante 1 hora. La mezcla se diluyó con TBME y se lavó con una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl, salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, heptano al 100 %, para dar el producto 1,7 g (rendimiento del 71 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,12 - 0,28 (m, 9 H), 1,92 (m, 2 H), 2,09 - 2,33 (m, 4 H), 3,06 (m, 1 H)

#### Etapa 3. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonil)pent-4-enoato de (R)-bencilo [1.2c]

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 2-metanosulfonylpropanoato de bencilo (960 g, 3,96 mol, 1,00 equiv.), CH<sub>3</sub>CN (14,4 l), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2585 g, 7,93 mol, 2,00 equiv.). Esto vino seguido de la adición gota a gota de 3-bromoprop-1-eno (667 g, 5,51 mol, 1,40 equiv.) con agitación a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

Los sólidos se eliminaron por filtración. Los productos sólidos se lavaron con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15) para proporcionar el producto 860 g (77 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,61 (s, 3H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,97-3,05 (m, 4H), 5,13-5,28 (m, 4H), 5,54-5,68 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 5H). LCMS (m/z): 283 [M+H]<sup>+</sup>.

El material se separó por cromatografía de lecho móvil simulado:

Columna: CHIRALPAK AY-PREP

Disolvente: 50/50 de Heptano/EtOH Flujo: 1,0 ml/min

Motor: Agilent 1200 DAD Magellan

El primer pico es el enantiómero deseado **1.2c**, Tr 6,9 min.

El segundo pico es el enantiómero no deseado: Tr 9,6 min.

#### Etapa 4. Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)pentanoato de (R)-bencilo [1.2d]

A una solución de **1.2c** (10 g, 35,4 mmol) en THF (38 ml) a 0 °C se le añadió complejo de BH<sub>3</sub>·THF (39,0 ml, solución 1,0 M en THF, 39,0 mmol) y la solución se agitó a ta durante 30 min. Después, la solución se puso en un baño de hielo-agua y se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10,85 ml, 30 % en agua, 177 mmol) durante 10 min mientras que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. Posteriormente, se añadió una solución ac. de NaOH (35,4 ml, 1,0 N, 35,4 mmol) durante 5 min. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la solución se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 100 %, para dar el producto 7,2 g (rendimiento del 67 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,13 - 1,70 (m, 4 H), 1,80-2,31 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,62 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 7,29 - 7,44 (m, 5 H). LCMS (m/z): 301,3 [M+H]<sup>+</sup>.

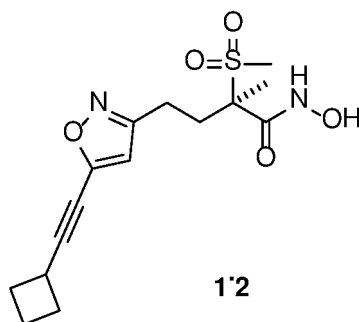
#### Etapa 5. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonyl)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo [1.2e]

A una solución de cloruro de oxalilo (2,62 ml, 30,0 mmol) en DCM (82 ml) a -78 °C se le añadió DMSO (4,25 ml, 59,9 mmol). Transcurridos 10 minutos, se añadió una solución de **1.2d** (7,5 g, 24,97 mmol) en DCM (5 ml) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 min. Después, se añadió TEA (13,92 ml, 100 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min antes de calentarse lentamente a 0 °C. Después, la reacción se interrumpió añadiendo una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 60 % para proporcionar el producto 5,3 g (rendimiento del 71 %). LCMS (m/z): 299,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,62 (s, 3 H) 2,23 - 2,39 (m, 1 H) 2,43 - 2,55 (m, 2 H) 2,58 - 2,70 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 5,15 - 5,34 (m, 2 H), 7,30 - 7,50 (m, 6 H) 9,71 (s, 1 H)

#### Etapa 6. Síntesis de 5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonyl)pentanoato de (R)-bencilo [1.2f]

Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (1,6 g, 19,5 mmol) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,36 g, 19,5 mmol) en agua (30,0 ml). Después de agitar a ta durante 10 min, se añadió una solución de **1.2d** (5,3 g, 17,7 mmol) en EtOH (30 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material restante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 314,5 [M+H]<sup>+</sup>.

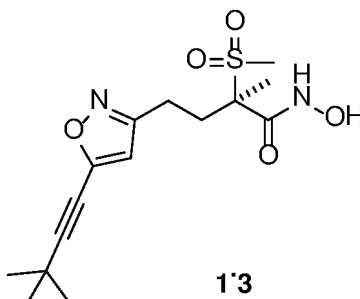
#### Etapa 7. Síntesis de (R)-4-(5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.2]



El Compuesto **1.2** se sintetizó a partir de **1.2b** y **1.2f** mediante el proceso del Ejemplo 1.1 etapa 2-6. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,98 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,70-2,76 (m, 1H),

2,43-2,57 (m, 2 H), 2,30-2,35 (m, 2 H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 3H), 1,51 (s, 3H). LCMS (m/z): 341,3 [M+H]<sup>+</sup>.

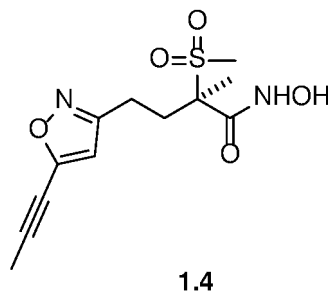
5 **I.3. Síntesis de (R)-4-(5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.3]**



El Compuesto **1.3** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.2**.

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,31 (s, 9 H), 1,51 (s, 3 H), 1,84 - 2,10 (m, 1 H), 2,36 - 2,58 (m, 2 H), 2,67 - 2,80 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 6,76 (s, 1 H), 9,12 - 9,31 (m, 1 H), 10,89 - 11,04 (m, 1 H). LCMS (m/z): 343,3 [M+H]<sup>+</sup>.

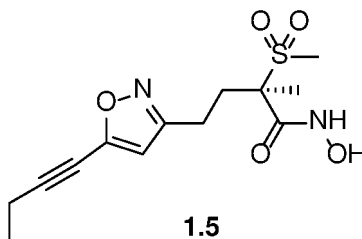
**I.4. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(prop-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida [1.4]**



15 El Compuesto **1.4** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** método B. El intermedio trimetil(penta-1,3-diin-1-il)silano se sintetizó como se describe en *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21,3111. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO): 1,49 (s, 3 H); 1,93 - 2,03 (m, 1 H); 2,15 (s, 3 H); 2,39 - 2,45; (m, 1 H); 2,51 - 2,55 (m, 1 H); 2,64 - 2,78 (m, 1 H); 3,03 (s, 3 H); 6,45 - 7,09 (m, 1 H); 8,96 - 9,65 (m, 1 H); 10,75 - 11,32 (m, 1 H). LCMS (m/z): 300,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

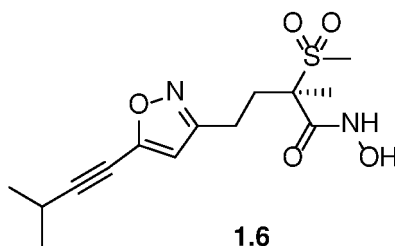
**I.5. Síntesis de (R)-4-(5-(but-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.5]**



25 El Compuesto **1.5** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** método B. El intermedio hexa-1,3-diin-1-iltrimetilsilano se sintetizó como se describe en *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21,3111. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1,20-1,24 (t, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 2,07-2,10 (m, 2 H) 2,44-2,52 (m, 1 H) 2,60-2,70 1,90 - 2,11 (m, 2 H) 2,78 - 2,83 (m, 1 H) 3,03 (s, 3 H) 6,42 (s, 3 H). LCMS (m/z): 315,2 [M+H]<sup>+</sup>.

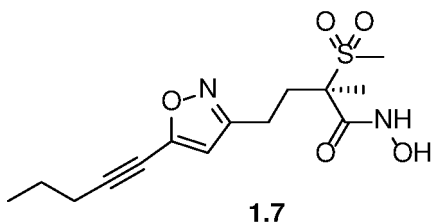
30

**I.6. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-(3-metilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.6]**



El Compuesto **1.6** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** método B.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,11 - 1,25 (m, 6 H) 1,40 - 1,55 (m, 3 H) 1,88 - 2,09 (m, 1 H) 2,37 - 2,58 (m, 4 H) 2,63 - 2,80 (m, 1 H) 2,82 - 2,96 (m, 1 H) 3,03 (s, 3 H) 6,73 (s, 1 H) 10,93 (s a, 1 H). LCMS (m/z): 329,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

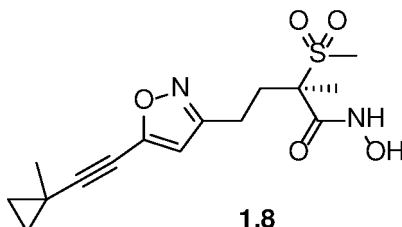
#### 1.7. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(pent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida [1.7]



El Compuesto **1.7** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** método B. El intermedio hepta-1,3-diin-1-iltrimetilsilano se sintetizó como se describe en *Tetrahedron* **2004**, 60, 11421.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,00 (t,  $J=7,39$  Hz, 4 H) 1,46 - 1,55 (m, 4 H) 1,55 - 1,65 (m, 3 H) 2,03 (s, 1 H) 2,37 - 2,50 (m, 1 H) 2,59 - 2,68 (m, 1 H) 2,68 - 2,81 (m, 1 H) 3,07 (s, 2 H) 6,69 - 6,84 (m, 1 H). LCMS (m/z): 329,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 1.8. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-((1-metilciclopropil)etininil)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.8]



##### Etapa 1: Síntesis de trimetil((1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)silano [1.8a]

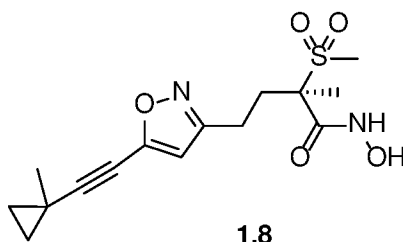
A una solución de (ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano (600 mg, 3,70 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml) se le añadió gota a gota  $\text{BuLi}$  (1,479 ml, 3,70 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla de reacción, se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (0,883 ml, 9,24 mmol) a  $-10^\circ\text{C}$ , la solución resultante se agitó a  $10^\circ\text{C}$  y después a  $20^\circ\text{C}$  durante 30 min cada vez. La reacción se interrumpió añadiendo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat., y después la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, heptano al 100 %, para dar el producto. (470 mg, rendimiento del 72,1 %)

##### Etapa 2: Síntesis de 1-(buta-1,3-diin-1-il)-1-metilciclopropano [1.8 b]

A trimetil((1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)silano (200 mg, 1,134 mmol) se le añadieron THF (1 ml), Me-OH (0,5 ml), después seguido de  $\text{NaOH}$  (0,681 ml, 3,40 mmol) La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con 3 ml de DCM, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y la solución filtrada se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

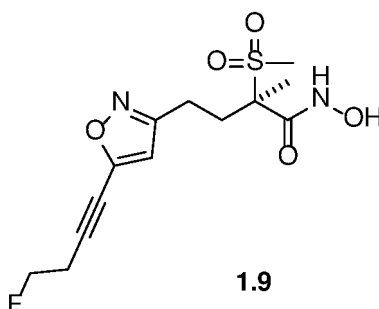
##### Etapa 3: Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-((1-metilciclopropil)etininil)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.8]





El Compuesto **1.8** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** método B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,70 - 1,09 (m, 5 H) 1,21 - 1,57 (m, 7 H) 1,88 - 2,11 (m, 1 H) 2,34 - 2,56 (m, 3 H) 2,59 - 2,80 (m, 1 H) 2,93 - 3,10 (m, 3 H) 6,59 - 6,84 (m, 1 H) 10,93 (s a, 1 H). LCMS (m/z): 341,2 [M+H]<sup>+</sup>.

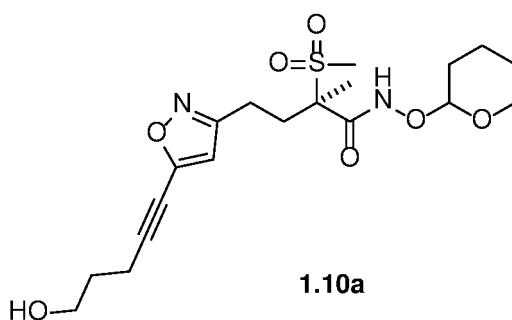
#### I.9. Síntesis de (R)-4-(5-(5-fluorobut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.9]



El Compuesto **1.9** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.2**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,95 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,60 (dt, J = 46,8, 5,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 2H), 2,15 - 1,93 (m, 1H), 1,51 (s, 3H). LCMS (m/z): 333,1 [M+H]<sup>+</sup>.

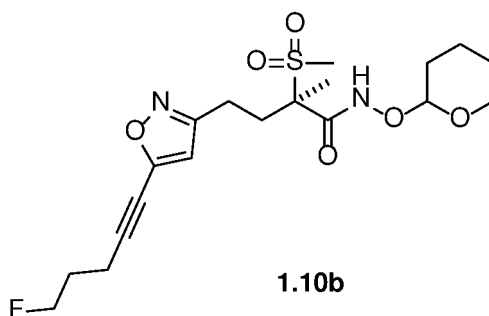
#### I.10 Síntesis de (R)-4-(5-(5-fluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.10]

**Etapa 1. Síntesis de (2R)-4-(5-(5-hidroxipent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida [1.10a]**



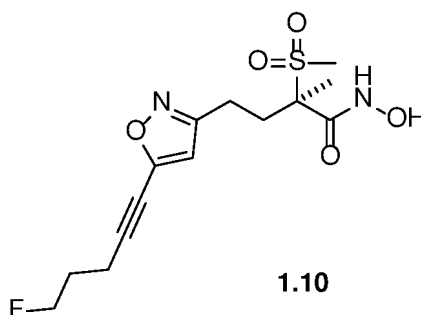
El Compuesto **1.10a** se sintetizó a partir de pent-4-in-1-ol mediante el proceso del Ejemplo **1.1**. LCMS (m/z): 345,2 [M+H-THP]<sup>+</sup>.

**Etapa 2. Síntesis de (2R)-4-(5-(5-fluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida [1.10b]**



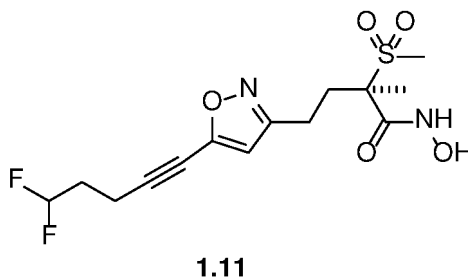
A una solución en agitación de **1.10a** (80 mg, 0,19 mmol) a 0 °C en DCM (2 ml) se le añadió DAST (0,05 ml, 0,37 mmol). Después de la finalización de la reacción (1,5 horas), la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano, del 40 % al 100 %) para dar el producto **1.10b** (11,5 mg, rendimiento del 14 %). LCMS (m/z): 347,2 [M-THP+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 3. (R)-4-(5-(5-fluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.10]



El Compuesto **1.10** se sintetizó a partir de **1.10b** siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 Etapa 6. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10,95 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,54 (dt, *J* = 47,3, 5,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 3H), 1,51 (s, 3H). LCMS (m/z): 347,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### I.11 Síntesis del compuesto 1.11

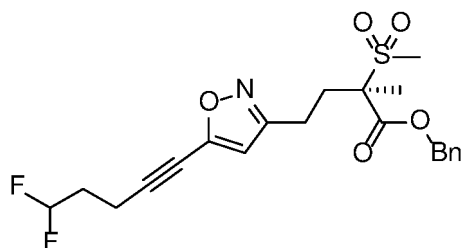


#### Etapa 1: Síntesis de 4-(5-(5-hidroxipent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-bencilo [1.11a]

El Compuesto **1.11a** se sintetizó a partir de pent-4-in-1-ol mediante el proceso del Ejemplo 1.1. LCMS (m/z): 420,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2: Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(5-oxopent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanoato de (R)-bencilo [1.11b]

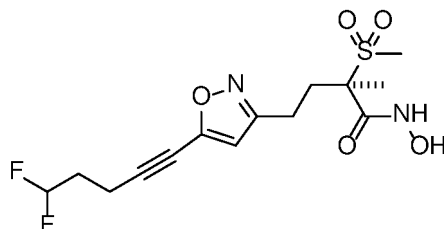
A una solución de **1.11a** (100 mg, 0,238 mmol) en DCM (0,9 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (0,200 ml, 1,14 mmol), seguido de una solución de Py·SO<sub>3</sub> (114 mg, 0,715 mmol) en DMSO (0,3 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y después se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla fue con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano del 40 al 90 %) para dar el producto (73 mg, rendimiento del 73,4 %). LCMS (m/z): 418,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 3: Síntesis de 4-(5-(5,5-difluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-bencilo [1.11c]****1.11c**

5

A una solución de **1.11b** (73 mg, 0,175 mmol) en DCM (0,6 ml) se le añadió DAST (0,069 ml, 0,525 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano, 10-70 %) para dar el producto (67 mg, rendimiento del 87 %). LCMS (m/z): 440,3 [M+H]<sup>+</sup>.

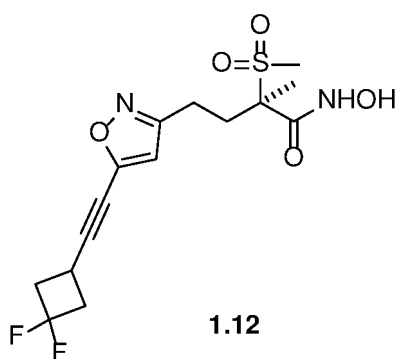
10

**Etapas 4: Síntesis de (R)-4-(5-(5,5-Difluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.11]****1.11**

15

El Compuesto **1.11** se sintetizó a partir de **1.11c** mediante el proceso del Ejemplo 1.1 Etapas 4-6. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 6,54 (s, 1 H) 5,86 - 6,22 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 2,78 - 2,90 (m, 1 H) 2,58 - 2,77 (m, 4 H) 2,09 - 2,29 (m, 3 H) 1,65 (s, 3 H). LCMS (m/z): 365,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**I.12. Síntesis de (R)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.12]****1.12**

25

**Etapas 1. Síntesis de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo [1.12a]**

Se añadió gota a gota una solución de LiAlH<sub>4</sub> en THF (77 ml, 1,0 M en THF, 1,1 equiv.) a una solución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (17 g, 69,6 mmol) en THF (139 ml) a 0 °C y la solución resultante se agitó a ta durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua y se inactivó añadiendo una solución ac. sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml). Después de agitar a ta durante 30 min, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

**Etapas 2. Síntesis de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carbaldehído [1.12b]**

A una solución de cloruro de oxalilo (5,8 ml, 66,5 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (165 ml) a -78 °C se le añadió DMSO

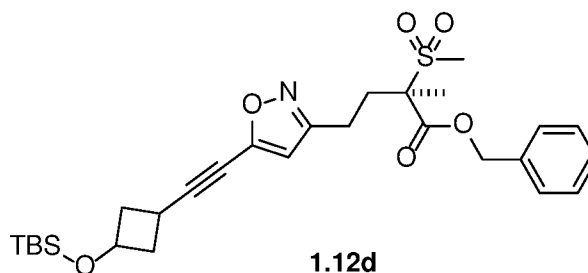
35

(9,4 ml, 133 mmol, 2,4 equiv.). Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)metanol (12 g, 55,5 mmol) en DCM (20 ml) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió TEA (23 ml, 166 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y después se calentó lentamente a 0 °C. La reacción se interrumpió añadiendo una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 20 %, para proporcionar el producto 5,2 g (rendimiento del 44 %). <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -0,2 (s, 6 H), 0,8 (s, 9 H), 1,94 - 2,27 (m, 2 H), 2,48 - 2,65 (m, 2 H), 2,93 - 3,15 (m, 1 H), 4,17 - 4,50 (m, 1 H), 9,8 (s, 1 H).

### 10 Etapa 3. Síntesis de *tert*-butil (3-*et*inilciclobutoxi)dimetilsilano [1.12c]

A una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carbaldehído (5,2 g, 24,2 mmol, 1,0 equiv.) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (10,10 g, 48,5 mmol, 2,0 equiv.) en MeOH (81 ml) a 0 °C se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,06 g, 72,8 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 10 %, para dar el producto 4,0 g (rendimiento del 78 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,04 (s, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 2,1 (s, 1 H), 2,18 - 2,51 (m, 4 H) 2,80 - 3,04 (m, 1 H) 4,30 - 4,73 (m, 1 H)

### 20 Etapa 4. Síntesis de (R)-4-(5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo [1.12d]

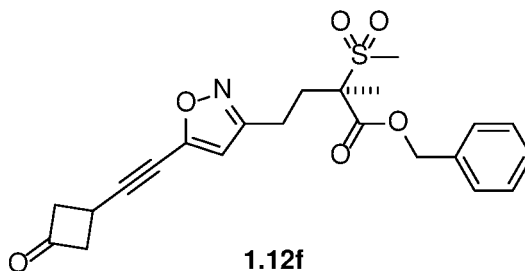


25 El Compuesto **1.12d** se sintetizó a partir de **1.12c** siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 método B. LCMS (m/z): 347,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### 30 Etapa 5. Síntesis de (R)-4-(5-((3-hidroxiciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo [1.12e]

Se añadió una solución de TBAF (1,0 M en THF, 4,4 ml, 4,4 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de (R)-4-(5-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo (1,6 g, 2,93 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5,8 ml) a ta y la solución resultante se agitó a ta durante 30 min. Después, la mezcla se cargó directamente a gel de sílice y se lavó abundantemente con acetona/heptano del 0 al 60 %, para proporcionar el producto 0,86 g (rendimiento del 68 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,69 (s, 3 H), 2,24 - 2,42 (m, 3 H), 2,51 - 2,66 (m, 4 H), 2,72 - 2,85, (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 3,18 - 3,35 (m, 1 H), 4,46 - 4,74 (m, 1 H), 5,23 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 5 H). LCMS (m/z): 432,6 [M+H]<sup>+</sup>.

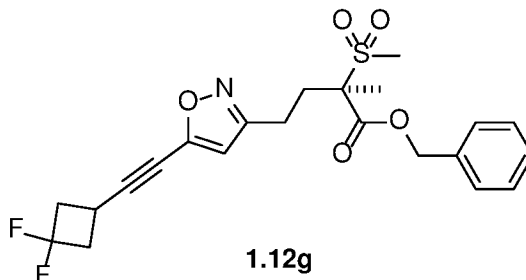
### 40 Etapa 6. Síntesis de (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((3-oxociclobutil)etinil)isoxazol-3-il)butanoato de bencilo [1.12f]



A una solución de (R)-4-(5-((3-hidroxiciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo (230 mg, 0,533 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (2,0 ml) a 0 °C se le añadieron DIPEA (0,465 ml, 2,67 mmol, 5,0 equiv.) y una solución de trióxido de piridina azufre (255 mg, 1,6 mmol, 3,0 equiv.) en DMSO (0,6 ml). Después de agitar a ta durante 30 min, la reacción se interrumpió añadiendo una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por

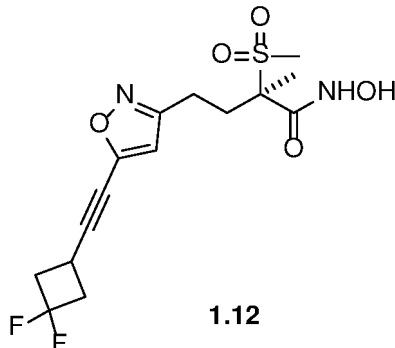
cromatografía en columna sobre gel de sílice, acetona/heptano del 0 al 50 %, para proporcionar el producto 200 mg (rendimiento del 87 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,70 (s, 3 H), 2,26 - 2,40 (m, 1 H), 2,55 - 2,68 (m, 2 H), 2,78 - 2,87 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 3,29 - 3,68 (m, 5 H), 5,24 (d,  $J = 0,78$  Hz, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 7,38 (s, 5 H). LCMS (m/z): 430,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Etap 7. Síntesis de (R)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo [1.12g]**



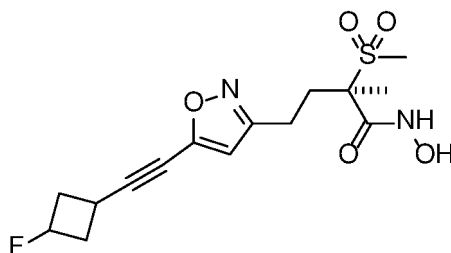
10 A una solución de (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((3-oxociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)butanoato de bencilo (170 mg, 0,396 mmol) en DCM (1,3 ml) a ta se le añadió DAST (0,157 ml, 1,187 mmol, 3,0 equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 18 horas. La reacción se interrumpió añadiendo una solución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, acetona/heptano del 0 al 60 %, para proporcionar el producto 140 mg (rendimiento del 78 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,70 (s, 3 H); 2,23 - 2,41 (m, 1 H); 2,54 - 2,68 (m, 2 H); 2,74 - 2,88 (m, 3 H); 2,96 (s, 3 H); 2,99 - 3,06 (m, 2 H); 3,11 - 3,27 (m, 1 H); 5,12 - 5,43 (m, 2 H); 6,19 (s, 1 H); 7,37 (m, 5 H). LCMS (m/z): 452,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Etap 8. Síntesis de (R)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.12]**



25 El Compuesto **1.12** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 etapa 4-6.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO): 1,49 (s, 3 H); 1,94 - 2,04 (m, 1 H); 2,4-2,51 (m, 1 H); 2,63 - 2,84 (m, 4 H); 3,03 (s, 3 H); 3,05 - 3,14 (m, 2 H); 3,34 - 3,47 (m, 1 H); 5,53 - 5,95 (m, 1 H); 6,63 - 6,94 (m, 1 H); 8,98 - 9,56 (m, 1 H). LCMS (m/z): 377,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **1.13. Síntesis de (R)-4-(5-((3-fluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.13]**

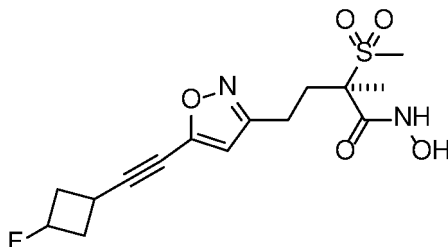


35 **Etap 1: 4-(5-((3-fluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-bencilo [1.13a]**

A una solución de **1.12e** (55 mg, 0,13 mmol) en DCM (1,2 ml) se le añadió DeoxoFluor, 50 % en tolueno (0,11 ml, 0,26 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante una noche mientras se calentó a temperatura ambiente. Se añadió

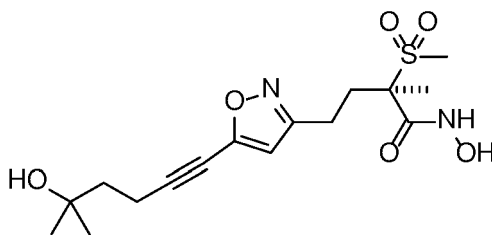
más cantidad de DeoxoFluor, 50 % en tolueno (0,11 ml, 0,26 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió con etanol (0,149 ml, 2,55 mmol), seguido de tampón fosfato acuoso a pH 7, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar el producto 16 mg (rendimiento del 29,0 %). LCMS (m/z): 434,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2: (R)-4-(5-((3-fluorociclobutil)etinizil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.13]**



El Compuesto **1.13** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 etapa 4-6. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): LCMS (m/z): 359,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**I.14. Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.14]**



**1.14**

**Etapas 1: Síntesis de 6-(Trimetilsilil)hex-5-in-2-ona [1.14a]**

A una solución agitada de dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,919 g, 1,50 mmol) en benceno (150 ml) se le añadió pirrolidina (0,496 ml, 6,00 mmol) y después la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron TMS-acetileno (4,24 ml, 30,0 mmol) y metil vinil cetona (7,38 ml, 90,0 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 22 h, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter dietílico/pentano, 0-50 %) para dar el producto 1,47 g (rendimiento del 29,1 %). LCMS (m/z): 286,2 [M+H+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,62 - 2,73 (m, 2 H) 2,42 - 2,53 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 0,13 (s, 9 H).

**Etapas 2: Síntesis de 2-Metil-6-(trimetilsilil)hex-5-in-2-ol [1.14b]**

Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,4 M en 1:3 de THF/tolueno, 9,36 ml, 13,1 mmol) a una solución de **1.14a** (1,47 g, 8,73 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar el producto 1,61 g (rendimiento del 100 %). El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 185,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 3: Síntesis de 2-Metilhex-5-in-2-ol [1.14c]**

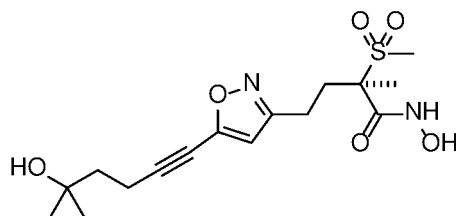
Se trató una solución de **1.14b** (1,61 g, 8,73 mmol) en metanol (50 ml) con carbonato de potasio (3,62 g, 26,2 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM (100 ml), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, heptano/EtOAc al 0-60 %, para proporcionar el producto (0,64 g, rendimiento del 53 %). LCMS (m/z): 113,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,31 (td, J=7,75, 2,69 Hz, 1 H) 1,97 (t, J=2,67 Hz, 1 H) 1,70 - 1,79 (m, 2 H) 1,24 (s, 6 H).

**Etapas 4: Síntesis de 2-Metil-8-(trimetilsilil)octa-5,7-diin-2-ol [1.14d]**

A una solución de **1.14c** (0,502 g, 4,48 mmol) en piperidina (3,8 ml) a 0 °C se le añadieron (bromoetil)trimetilsilano (0,872 g, 4,92 mmol) y CuI (0,085 g, 0,448 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se

concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano del 0 al 50 %) para dar el producto 395 mg (rendimiento del 42,4 %). LCMS (m/z): 209,2 [M+H]<sup>+</sup>.

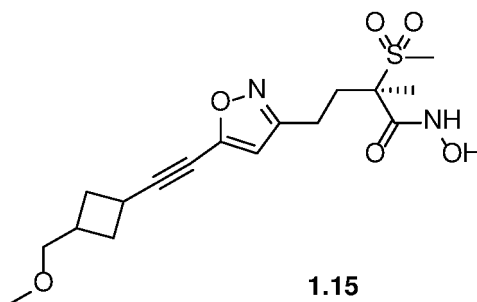
5 **Etapas 5: Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.14]**



1.14

10 El Compuesto **1.14** se sintetizó a partir de **1.14d** siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 método B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,45 (s, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 2,73 - 2,88 (m, 1 H) 2,52 - 2,72 (m, 4 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 1,62 (s, 3 H) 1,23 (s, 6 H). LCMS (m/z): 373,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **1.15. Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [1.15]**



1.15

**Etapas 1: Síntesis de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo [1.15a]**

20 A una solución de cloruro de oxalilo (5,25 ml, 60,0 mmol) en DCM (200 ml) a -78 °C se le añadió DMSO (7,10 ml, 100 mmol). Después de 30 minutos, se añadió una solución de 3-hidroxociclobutanocarboxilato de metilo (6,51 g, 50 mmol) en cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C y después se añadió TEA (27,9 ml, 200 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió agua y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto (rendimiento cuantitativo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,14 - 3,32 (m, 3 H) 3,32 - 3,46 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H)

**Etapas 2: Síntesis de 3-(metoximetil)ciclobutanocarboxilato de metilo [1.15b]**

30 Una mezcla de bromuro de metoximetil)trifenil-fosfina (16,02 g, 46,8 mmol) y THF (100 ml) se puso en un baño de hielo/agua y se añadió *tert*-butóxido de potasio (5,25 g, 46,8 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C y durante 90 min a ta. La mezcla se enfrió to 0 °C y se añadió 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (3 g, 23,41 mmol) en forma de una solución en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas, después durante tres horas más a 70 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, (EtOAc/heptano, del 0 al 80 %) para dar el producto 1,2 g (rendimiento del 32,8 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,76 - 2,91 (m, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,07 - 3,24 (m, 1 H) 3,47 - 3,58 (m, 3 H) 3,63 - 3,74 (m, 4 H) 5,80(quin, J=2,29 Hz, 1 H)

40 **Etapas 3: Síntesis de 3-formilciclobutanocarboxilato de metilo [1.15c]**

45 A una solución del 3-(metoximetil)ciclobutanocarboxilato de metilo (750 mg, 4,80 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron TFA (0,740 ml, 9,60 mmol) y agua (2,2 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano del 5 al 50 %) para dar el producto 640 mg (rendimiento del 94 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,28 - 2,66 (m, 4 H) 2,95 - 3,38 (m, 2 H) 3,57 - 3,81 (m, 3 H) 9,49 - 10,11 (m, 1 H)

**Etapa 4: Síntesis de 3-etinilciclobutanocarboxilato de metilo [1.15d]**

A una solución de 3-formilciclobutanocarboxilato de metilo (640 mg, 4,50 mmol) en MeOH (14 ml) a 0 °C se le añadieron (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,107 ml, 7,20 mmol) y carbonato de potasio (1244 mg, 9,00 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a ta durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para proporcionar el producto 350 mg (rendimiento del 56,3 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,07 - 2,26 (m, 1 H) 2,30 - 2,67 (m, 4 H) 2,82 - 3,06 (m, 1 H) 3,06 - 3,35 (m, 1 H) 3,63 - 3,71 (m, 3 H)

**Etapa 5: Síntesis de (3-etinilciclobutil)metanol [1.15e]**

A una solución de 3-etinilciclobutanocarboxilato de metilo (377 mg, 2,73 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (2,73 ml, 2,73 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después, la reacción se interrumpió añadiendo agua (0,45 ml) y una solución de NaOH (0,115 ml, 5,0 M en agua, 0,573 mmol). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se trató con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el producto (290 mg, rendimiento del 96 %). El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 6: Síntesis de 1-etinil-3-(metoximetil)ciclobutano [1.15f]**

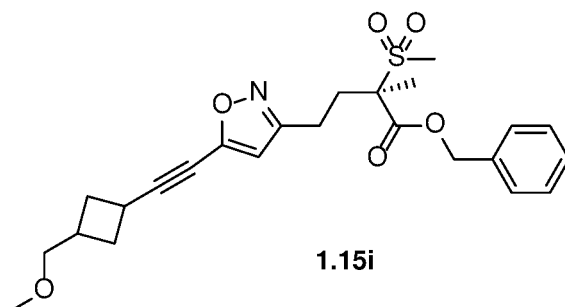
Una solución de (3-etinilciclobutil)metanol (200 mg, 1,816 mmol) y MeI (0,227 ml, 3,63 mmol) en THF (4 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH (116 mg, 2,91 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 3 horas, la reacción se interrumpió añadiendo agua (0,1 ml). Después, la mezcla se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,87 - 1,96 (m, 1 H) 2,01 - 2,30 (m, 2 H) 2,33 - 2,54 (m, 2 H) 2,82 - 3,11 (m, 1 H) 3,24 - 3,44 (m, 5 H)

**Etapa 7: Síntesis de (3-(metoximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano [1.15g]**

A una solución de 1-etinil-3-(metoximetil)ciclobutano (226 mg, 1,8 mmol) en THF (0,3 ml) a 0 °C se le añadieron CuI (34,7 mg, 0,18 mmol), piperidina (2 ml) y (yodoetil)trimetilsilano (0,307 ml, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después a ta durante 3 horas. Después, a la mezcla se le añadió una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y TBME. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Heptano, del 0 al 10 %) para dar el producto 215 mg (rendimiento del 53,6 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,18 (s, 9H) 1,91 (d, J=9,39 Hz, 2 H) 2,01 - 2,30 (m, 2 H) 2,30 - 2,54 (m, 2 H) 3,31 (s a, 5 H)

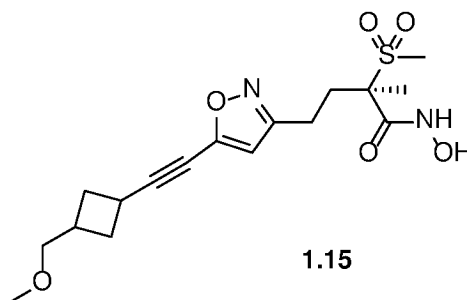
**Etapa 8: Síntesis de 1-(buta-1,3-diin-1-il)-3-(metoximetil)ciclobutano [1.15h]**

A una solución de ((3-(metoximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano (215 mg, 0,976 mmol) en THF/MeOH (4,5 ml, 2/1) se le añadió NaOH (5,0 M en agua, 0,585 ml, 2,93 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto 145 mg (rendimiento del 100 %). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 9: Síntesis de 4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-bencilo [1.15i]**

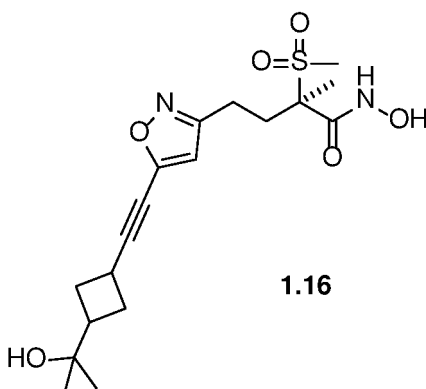
A una solución de 1-(buta-1,3-diin-1-il)-3-(metoximetil)ciclobutano (142 mg, 0,957 mmol) y 5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonil)pentanoato de (R,E)-bencilo (200 mg, 0,638 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió NaClO<sub>2</sub> (0,5 M en agua, 2,57 ml, 1,276 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 horas. Después, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano, del 10 al 80 %) para dar el producto 81 mg (rendimiento del 27,6 %). LC-MS (m/z): 460,3 [M+H]<sup>+</sup>.



**Etapla 10: Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.15-1 y 1.15-2]**

5 A una solución de 4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-bencilo (80 mg, 0,174 mmol) en THF/MeOH (2,0 ml, 1/1) se le añadieron NH<sub>2</sub>OH (50 % en agua, 0,460 ml) y NaOH (27,9 mg, 0,696 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se diluyó con DMSO (3,0 ml). La mezcla se puso en un baño de hielo-agua y se neutralizo con una solución ac. 5,0 N de HCl. Después, el  
10 disolvente se eliminó y el material restante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto en forma de dos isómeros separados, **1.15-1** (5,0 mg, rendimiento del 7,10 %) y **1.15-2** (2 mg, rendimiento del 2,84 %).

15 **1.15-1:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,53 - 1,64 (m, 3 H) 1,98 - 2,05 (m, 1 H) 2,09 - 2,24 (m, 1 H) 2,38 - 2,49 (m, 3 H) 2,49 - 2,66 (m, 5 H) 2,69 - 2,85 (m, 3 H) 2,95 - 3,03 (m, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,34 (d, J=5,92 Hz, 2 H) 6,35 - 6,49 (m, 1 H). LCMS (m/z): 385,2 [M+H]<sup>+</sup>.  
**1.15-2:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,59 (d, J=6,50 Hz, 3 H) 2,08 - 2,36 (m, 4 H) 2,60 - 2,85 (m, 6 H) 2,92 - 3,02 (m, 4 H) 3,27 - 3,35 (m, 3 H), 3,40 (d, J=6,70 Hz, 2 H) 6,28 - 6,51 (m, 1 H). LCMS (m/z): 385,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**1.16. Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.16]****Etapla 1. Síntesis de 2-(3-(hidroximetil)ciclobutil)propan-2-ol [1.16a]**

25 A una solución de 3-(hidroximetil)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (1,5 g, 10,4 mmol) a 0 °C en THF (50 ml) se le añadió bromuro de metil magnesio (27,7 ml, solución 1,5 M, 41,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se puso en un baño de hielo-agua y se inactivó añadiendo una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se  
30 secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano, del 20 % al 100 %, para dar el producto 1,16 g (rendimiento del 77 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H, 1 isómero), 3,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H, 1 isómero), 2,45 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

**Etapla 2. Síntesis de 3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutano-1-carbaldehído [1.16b]**

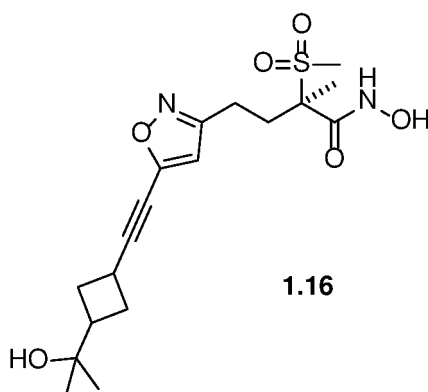
40 A una solución de cloruro de oxalilo (0,84 ml, 9,6 mmol) en DCM (30 ml) a -78 °C se la añadió DMSO (1,36 ml, 19,1 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de **1.16a** (1,15 g, 7,97 mmol) en DCM (10 ml) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 min. Después, se añadió Et<sub>3</sub>N (4,45 ml, 31,9 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y después se calentó lentamente a 0 °C. Después, a la mezcla se le añadió una solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 50 % para dar el producto 525 mg

(rendimiento del 46 %) en forma de mezclas de isómeros cis/trans.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Cloroformo-d) 9,84 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H, 1 isómero), 9,66 (s, 1H, 1 isómero), 3,04 - 2,87 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 1,98 (m, 4H), 1,12 (d,  $J = 7,5$  Hz, 6H).

### 5 Etapa 3. Síntesis de 2-(3-etinilciclobutil)propan-2-ol [1.16c]

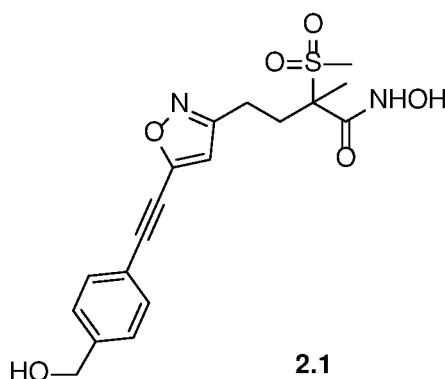
A una solución de **1.16b** (168 mg, 1,18 mmol) en MeOH (8 ml) a 0 °C se le añadieron secuencialmente reactivo de Ohira Bestmann (340 mg, 1,77 mmol) y carbonato de potasio (327 mg, 2,36 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y Et<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 0 al 20 % para dar el producto 138 mg (rendimiento del 85 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,93 - 2,85 (m, 0,5 H), 2,83 - 2,73 (m, 0,5 H), 2,67 - 2,53 (m, 0,5 H), 2,33 - 2,20 (m, 2,5 H), 2,16 (d,  $J = 2,4$  Hz, 0,5H), 2,13 (d,  $J = 2,3$  Hz, 0,5 H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

### 15 Etapa 4. Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.16]



20 El Compuesto **1.16** se sintetizó a partir de **1.16c** mediante el proceso del Ejemplo 1.1 método B.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,95 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,11 -3,00 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 2H), 2,24 - 1,95 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 0,96 (s, 6H). LCMS (m/z): 399,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 25 II.1 Síntesis de N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [2.1]



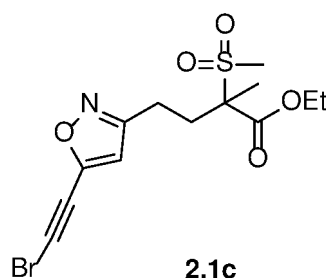
### 30 Etapa 1. Síntesis de buta-1,3-diin-1-iltrimetilsilano [2.1a]

A una solución enfriada en un baño de hielo de 1,4-bis(trimetilsilil)buta-1,3-diina (12,5 g, 64,3 mmol) en éter dietílico (400 ml) en una atmósfera inerte se añadió por cánula complejo de bromuro de metil-litio-litio (1,5 M en éter, 100 ml, 150 mmol). La solución se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La solución se enfrió en un baño de hielo-agua y se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol (6,06 ml, 150 mmol). La mezcla se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró parcialmente para dar el producto 2.1a (26 g de aproximadamente el 23 % en peso de solución en éter).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,10 (s, 1 H), 0,20 (s, 9 H).

### 40 Etapa 2. Síntesis de 4-(5-etinilisoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo [2.1b]

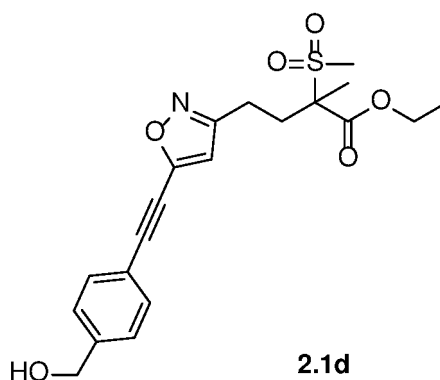
A una solución de **1.1b** (4,3 g, 15 mmol) en MeOH (4 ml) y DCM (12 ml) se le añadió la solución de éter en bruto de **2.1a** (12 ml, 17 mmol). Después, se añadió gota a gota trietilamina (4,2 ml, 30 mmol) durante 30 min, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El material en bruto se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche, lo que permitió que el grupo TMS se escindiera. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, heptano/EtOAc al 20-70 %, para dar el producto **2.1b** (1,8 g, 41 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,39 (s, 1 H) 4,28 (c, J=7,16 Hz, 2 H) 3,61 (s, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 2,81 - 2,94 (m, 1 H) 2,66 - 2,78 (m, 1 H) 2,60 (ddd, J=13,52, 11,30, 5,26 Hz, 1 H) 2,33 (ddd, J=13,52, 11,40, 5,16 Hz, 1 H) 1,69 (s, 3 H) 1,33 (t, J=7,14 Hz, 3 H). LCMS (m/z): 300,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 3. Síntesis de 4-(5-(bromoetnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo [2.1c]



Se añadió gota a gota bromo (0,114 ml, 2,21 mmol) a hidróxido de sodio acuoso 3,0 M (1,67 ml, 5,01 mmol) que se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución enfriada previamente de **2.1b** (600 mg, 2,00 mmol) en THF (0,8 ml) durante 5 min. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min a 0 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano al 10-50 %, para proporcionar el producto 575 mg (rendimiento del 76 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,33 (s, 1 H) 4,28 (c, J=7,14 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 2,79 - 2,94 (m, 1 H) 2,65 - 2,78 (m, 1 H) 2,59 (ddd, J=13,53, 11,24, 5,26 Hz, 1 H) 2,33 (ddd, J=13,55, 11,37, 5,16 Hz, 1 H) 1,69 (s, 3 H) 1,33 (t, J=7,12 Hz, 3 H). LCMS (m/z): 377,9/379,9 [M+H]<sup>+</sup>.

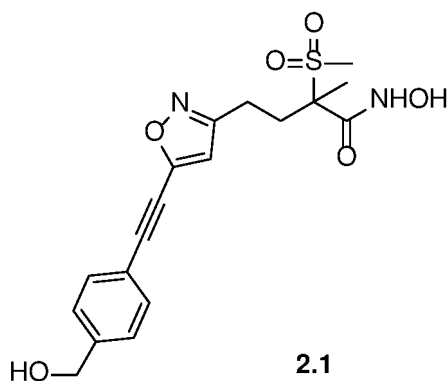
### Etapa 4. Síntesis de 4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo [2.1d]



A una mezcla desgasificada de **2.1c** (120 mg, 0,317 mmol) y ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico (72,3 mg, 0,476 mmol) en DMF (1,5 ml) y carbonato de sodio acuoso 2,0 M (0,555 ml, 1,11 mmol) se le añadió un aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25,9 mg, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en el microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, MeOH/DCM al 0-8 %, para dar **2.1d** (40 mg, rendimiento del 31 %). LCMS (m/z): 406,1 [M+H]<sup>+</sup>.

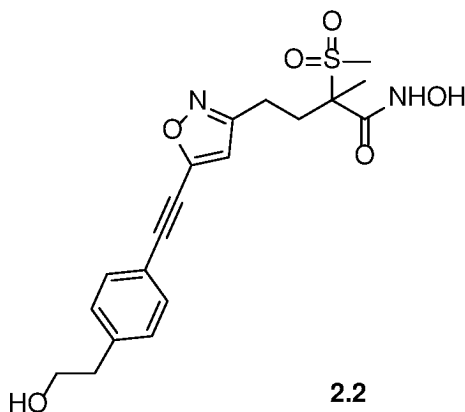
### Etapa 5. Síntesis de N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [2.1]

40



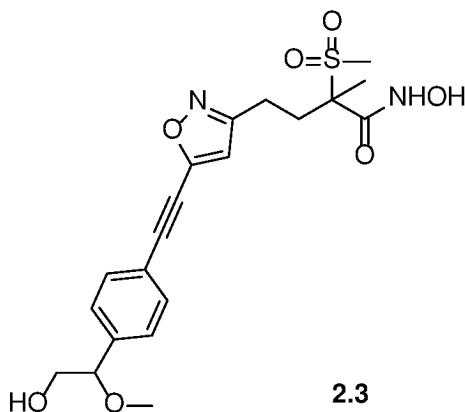
5 Se añadió hidróxido de sodio en polvo (19,7 mg, 0,493 mmol) a una mezcla de **2.1d** (40 mg, 0,099 mmol) e hidroxilamina (0,151 ml, 2,47 mmol) en 1:1 de THF:MeOH (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar **2.1** (9 mg, rendimiento del 20 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,54 - 7,60 (m, 2 H), 7,41 - 7,46 (m, 2 H), 6,64 - 6,67 (m, 1 H), 4,63 - 4,67 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 2,81 - 2,92 (m, 1 H), 2,61 - 2,76 (m, 2 H), 2,14 - 2,28 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H). LCMS (m/z): 393,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **II.2 Síntesis de N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [2.2]**

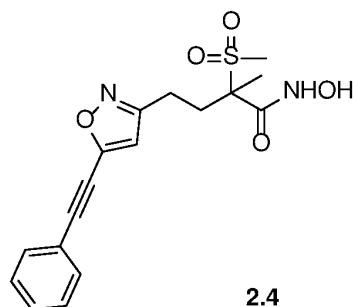


15 El Compuesto **2.2** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo **2.1**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,30 - 7,35 (m, 2 H) 6,63 - 6,65 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 2 H) 3,05 - 3,09 (s, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 3 H) 2,59 - 2,76 (m, 2 H) 2,13 - 2,27 (m, 1 H) 1,62 - 1,68 (s, 3 H). LCMS (m/z): 407,3 [M+H]<sup>+</sup>.

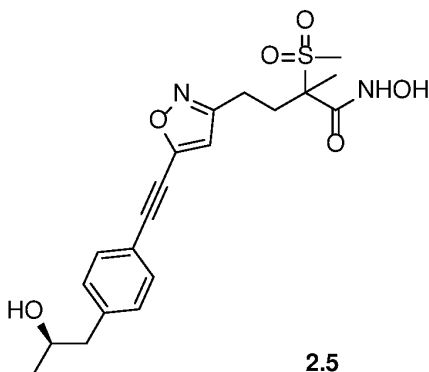
20 **II.3 Síntesis de N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [2.3]**



25 El Compuesto **2.3** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo **2.1**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,56 - 7,62 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 6,65 - 6,68 (m, 1 H) 4,27 - 4,36 (m, 1 H) 3,52 - 3,71 (m, 2 H) 3,04 - 3,10 (s, 3 H) 2,79 - 2,93 (m, 1 H) 2,60 - 2,76 (m, 2 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 1,61 - 1,68 (s, 3 H). LCMS (m/z): 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**II.4 Síntesis de N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(feniletinil)isoxazol-3-il)butanamida [2.4]**

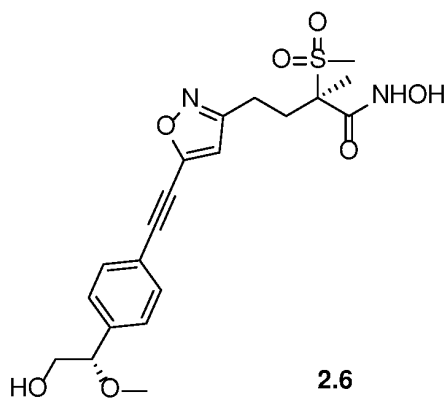
5 El Compuesto **2.4** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo **2.1**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,40 - 7,49 (m, 3 H) 6,64 - 6,68 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,79 - 2,91 (m, 1 H) 2,60 - 2,76 (m, 2 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 1,64 (s, 3 H). LCMS (m/z): 363,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 II.5 Síntesis de N-hidroxi-4-(5-((4-(R)-2-hidroxi-1-metilpropil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [2.5]**

15 El Compuesto **2.5** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo **2.1**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 6,62 - 6,64 (m, 1 H) 3,92 - 4,03 (m, 1 H) 3,05 - 3,10 (s, 3 H) 2,59 - 2,91 (m, 5 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 1,60 - 1,68 (s, 3 H) 1,12 - 1,22 (m, 3 H). LCMS (m/z): 421,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**20 II.6 Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(S)-2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etinil)-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [2.6]****Etapas 1. Síntesis de (R)-4-(5-etinilisoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo [2.6a]**

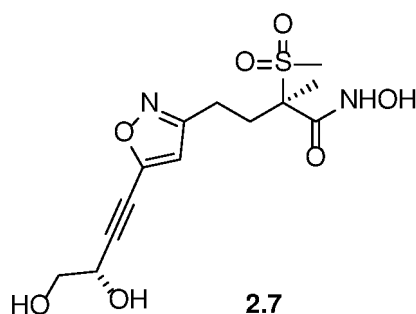
25 El Compuesto **2.6a** se sintetizó a partir de **1.2f** y **2.1a** siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** etapa 2-3. LCMS (m/z): 362,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2. Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(S)-2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etinil)-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [2.6]**

30

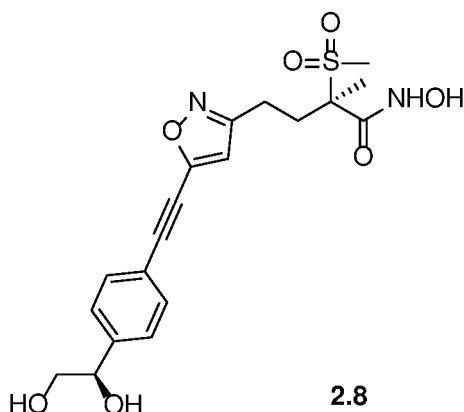
El Compuesto **2.6** se preparó a partir de **2.6a** siguiendo el proceso del Ejemplo 2.1 etapa 3-4 y el Ejemplo 1.1 etapa 4-6. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,15 (d, *J*=0,88 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 6,59 (d, *J*=8,17 Hz, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 4,04 (s, 1 H) 3,44 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H) 2,68 - 2,79 (m, 1 H) 2,58 - 2,67 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H) 1,70 - 1,82 (m, 1 H) 1,17 - 1,31 (m, 1 H) 0,71 (s, 3 H). LCMS (m/z): 437,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**II.7 Síntesis de (R)-4-(5-((4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [2.7]**



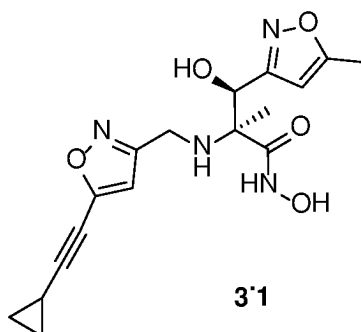
El Compuesto **2.7** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo 2.6. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,57 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H) 7,47 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 4,73 (d, *J*=7,25 Hz, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 3,57 - 3,68 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,84 (m, 1 H) 2,58 - 2,75 (m, 2 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 1,64 (s, 3 H). LCMS (m/z): 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**II.8 Síntesis de (R)-4-(5-((4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [2.8]**



El Compuesto **2.8** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo 2.6. <sup>1</sup>H RMN 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 7,49 (d, *J*=8,17 Hz, 2 H) 6,68 (s, 1 H) 4,75 (dd, *J*=6,68, 5,06 Hz, 1 H) 3,58 - 3,73 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 2,82 - 2,95 (m, 1 H) 2,61 - 2,79 (m, 2 H) 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 1,67 (s, 3 H). LCMS (m/z): 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**III.1 Síntesis de (2S,3R)-2-(((5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida [3.1]**



**Etapla 1. Síntesis de 5-(tributilestannil)isoxazol-3-carboxilato de etilo [3.1a]**

Se disolvieron tributil(etinil)estannano (4 g, 12,7 mmol, 1,0 equiv.) y (E)-2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (1,92 g, 12,7 mmol, 1,0 equiv.) en éter dietílico (40 ml). Se añadió gota a gota TEA (6,41 g, 63,5 mmol, 5,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-15 % en Hexano) para proporcionar el producto (2,5 g, rendimiento del 45,7 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,82 (s, 1H), 4,46 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,58 - 1,53 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (ddd, J = 26,0, 16,7, 9,4 Hz, 8H), 1,26 - 1,14 (m, 6H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

#### Etapa 2. Síntesis de 5-(ciclopropiletinil) isoxazol-3-carboxilato de etilo [3.1b]

Se disolvieron (yodoetinil)ciclopropano (8 g, 0,041 mmol, 1,2 equiv.) y **3.1** (15 g, 34,0 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (80 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(pPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,48 g, 0,6 mmol, 0,02 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-25 %/Hexano) para proporcionar el producto (4,02 g, rendimiento del 50 %). LCMS (m/z): 206,1 [M+H]<sup>+</sup>.

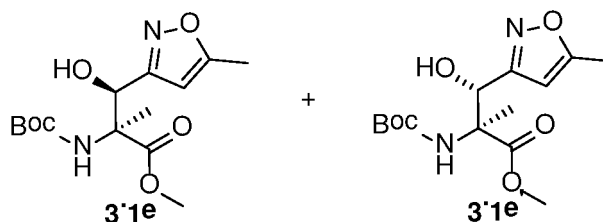
#### Etapa 3. Síntesis de (5-(ciclopropiletinil) isoxazol-3-il) metanol [3.1c]

Se disolvió 5-(ciclopropiletinil) isoxazol-3-carboxilato de etilo (4 g, 19,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro sódico (1,52 g, 39,0 mmol, 2,0 equiv.). Después, se añadió metanol (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-40 %/Hexano) para proporcionar el producto (1,72 g, rendimiento del 65 %). LCMS (m/z): 163,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,84 - 0,88 (m, 2 H) 0,97 - 1,02 (m, 2 H) 1,69 (m, 1 H) 5,52 (t, J=5,95 Hz, 1 H) 6,67 (s, 1 H).

#### Etapa 4. Síntesis de 5-(ciclopropiletinil) isoxazol-3-carbaldehído [3.1d]

Se disolvió (5-(ciclopropiletinil) isoxazol-3-il) metanol (1,72 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (6,71 g, 15,0 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico: solución de tiosulfato sódico (1:1) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-12 %/Hexano) para proporcionar el producto (1,2 g, rendimiento del 68 %). LCMS (m/z): 162,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 - 0,92 (m, 2 H) 1,01 - 1,05 (m, 2 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H).

#### Etapa 5. Síntesis de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanoato de (2S,3R)-metilo [3.1e]



A una solución de diisopropilamina (16,97 ml, 119 mmol) en THF (60 ml), se le añadió lentamente butil litio (74,4 ml, 119 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, momento en el que se añadió una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-metilo (11 g, 54,1 mmol) en 40 ml de THF. La reacción se dejó en agitación durante 2 horas más, momento en el que se añadió 5-metilisoxazol-3-carbaldehído (7,82 g, 70,4 mmol) en 10 ml de THF. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 2 horas más y después se calentó a -40 °C. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, (EtOAc/heptano, 0-30 %) para proporcionar (±)-**3.1e** (5,3 g, rendimiento del 31 %) y (±)-**3.1e'** (5,4 g, 17,18 mmol, rendimiento del 31,7 %). La fracción menos polar son los diastereómeros deseados (±)-**3.1e**.

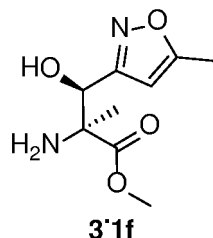
(±)-**3.1e**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,03-6,14 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,78-5,89 (m, 1H), 5,31 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,40 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). LCMS (m/z): 315,3 [M+H]<sup>+</sup>.

El diastereómero ( $\pm$ )-**3.1e** se separó por SFC quiral para proporcionar dos enantiómeros: Isómero 1: tr 1,45 min y el isómero 2: tr 2,76 min. El isómero 2 es el enantiómero deseado **3.1e**.

Condición de separación por SFC:

5 columna AD quiral; caudal 100 ml/min; CO<sub>2</sub>/EtOH = 90/10; 293 bar.

**Etapa 6. Síntesis de sal HCl de 2-amino-3-hidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanoato de (2S,3R)-metilo [3.1f]**

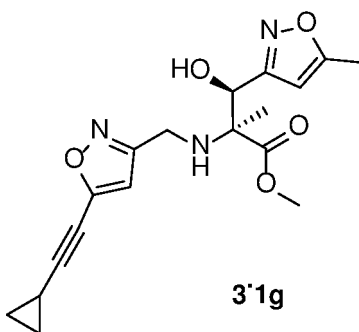


10

Una solución de **3.1e** (2,1 g, 6,68 mmol) y HCl en MeOH (66,8 ml, 66,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se concentró al vacío para proporcionar **3.1f** en forma de una sal HCl (1,5 g, 5,74 mmol, rendimiento del 86 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,72 (s a, 3H), 7,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,00 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,62-3,80 (m, 3H), 2,39-2,43 (m, 3H), 1,34-1,57 (m, 3H). LCMS (m/z): 216,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Etapa 7. Síntesis de 2-(((5-(ciclopropil-etinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanoato de (2S,3R)-metilo [3.1g]**

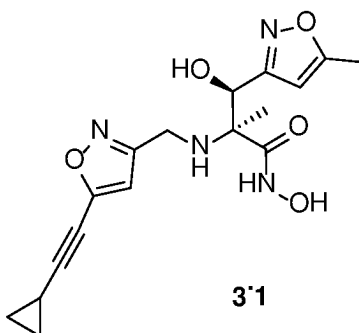


20

Se añadió trietilamina (0,280 ml, 2,007 mmol) a una solución de **3.1d** (420 mg, 2,007 mmol) y **3.1f** (528 mg, 2,107 mmol) en DCE. Transcurridos 10 minutos, después se añadió AcOH (0,230 ml, 4,01 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 horas. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,2 g, 5,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió añadiendo agua y una solución de ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano, de 0 al 100 % para proporcionar el producto 436 mg (rendimiento del 60 %). LCMS (m/z): 360,4 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Etapa 8. Síntesis de (2S,3R)-2-(((5-(ciclopropil-etinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida [3.1]**

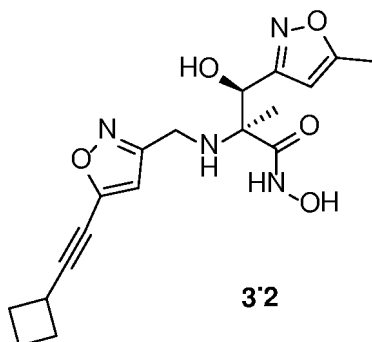


35 Se añadieron una solución de hidroxilamina (50 % en agua, 5662 mg, 86 mmol) e hidróxido sódico (110 mg, 2,75 mmol) a una solución de **3.1 g** (880 mg, 1,7 mmol) en MeOH y la solución resultante se agitó a ta durante 3



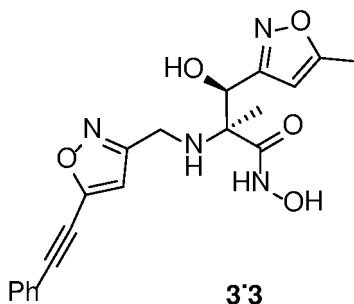
horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 10-50 %-agua, tampón de acetato de amonio 3,75 mM) para proporcionar el producto 177 mg (rendimiento del 27 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,82 - 1,05 (m, 4 H), 1,33 (s, 3 H), 1,47-1,51 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H) 3,68 - 4,03 (m, 2 H), 5,10 (s, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 6,24 (s, 1 H). LCMS (m/z): 361,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **III.2. Síntesis de (2S,3R)-2-(((5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida [3.2]**



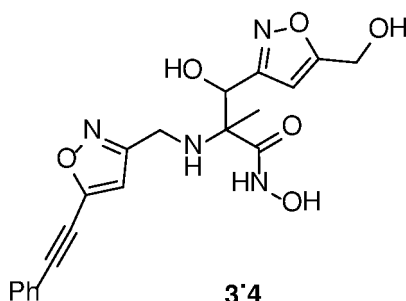
10 El Compuesto **3.2** se sintetizó mediante el proceso del Ejemplo **3.1**.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,41 (s, 3H), 1,86 - 2,08 (m, 2 H), 2,16 - 2,43 (m, 5 H), 2,46 (s, 3 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 5,06 - 5,31 (m, 1 H), 6,03 - 6,19 (m, 2 H) 6,28 (s, 1 H). LCMS (m/z): 375,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **III.3 Síntesis de (2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida [3.3]**



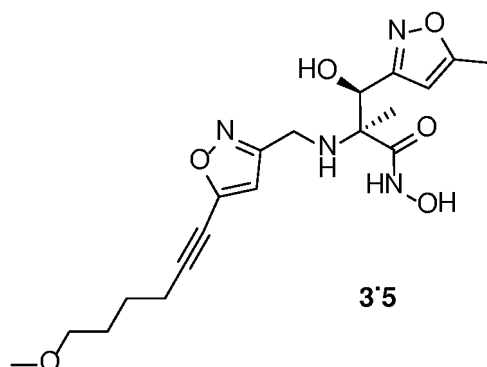
20 El Compuesto **3.3** se sintetizó mediante el proceso del Ejemplo **3.1**.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,14 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,70-3,80 (m, 2 H), 4,76-4,77 (m, 1 H), 5,91 - 6,02 (m, 1 H) 6,14 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,39 - 7,57 (m, 3 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 8,68 - 8,88 (m, 1 H). LCMS (m/z): 397,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **III.4. Síntesis de N,3-dihidroxi-3-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida [3.4]**



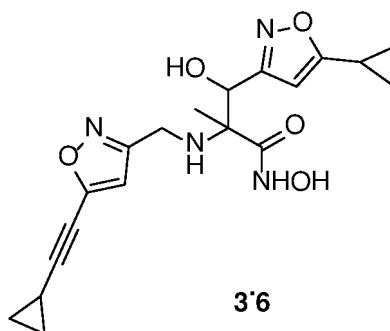
30 El Compuesto **3.4** se sintetizó mediante el proceso del Ejemplo **3.1**.  $^1\text{H}$  RMN (METANOL- $d_4$ )  $\delta$ : 7,58-7,65 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 1,36 (s, 3H). LCMS (m/z): 413,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 **III.5. Síntesis de (2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-(((5-(6-metoxihex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)metil)amino)-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida [3.5]**



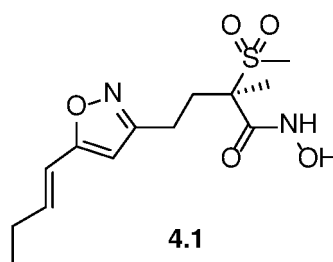
5 El Compuesto **3.5** se sintetizó mediante el proceso del Ejemplo **3.1**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,38 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,62 (s, 4H), 1,14 (s, 3H). LCMS (m/z): 407,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### III.6. Síntesis de 2-(((5-(ciclopropiletinil) isoxazol-3-il) metil) amino)-3-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)-N, 3-dihidroxi-2-metilpropanamida [3.6]

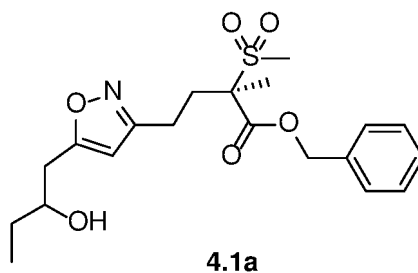


10 El Compuesto **3.6** se sintetizó mediante el proceso del Ejemplo **3.1**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  6,66 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,10 (ddd,  $J = 13,3, 8,4, 4,9$  Hz, 1H), 1,69 (ddd,  $J = 13,2, 8,3, 5,1$  Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,08 - 0,93 (m, 4H), 0,90 - 0,82 (m, 4H). LCMS (m/z): 387,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### IV.1. Síntesis de (R,E)-4-(5-(but-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.1]



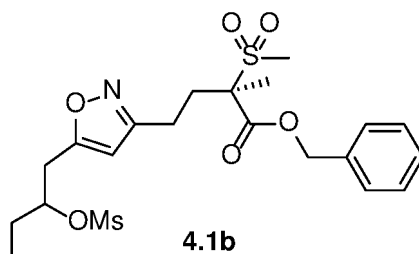
#### 20 Etapa 1: Síntesis de 4-(5-(2-hidroxibutil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (2R)-bencilo [4.1a]



25 A una solución de hex-5-in-3-ol (125 mg, 1,276 mmol) y 5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonil)pentanoato de (R,E)-bencilo (200 mg, 0,638 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió  $\text{NaClO}_2$  (2,66 g, 1,276 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y las fases se separaron. La capa orgánica se

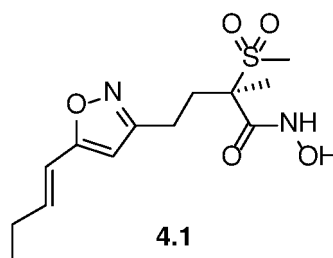
lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El material restante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, EtOAc/heptano del 5 al 80 %, para dar el producto 91 mg (rendimiento del 34,8 %). LCMS (m/z): 410,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Etapa 2: Síntesis de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(2-((metilsulfonil)oxi)butil)isoxazol-3-il)butanoato de bencilo [4.1b]**



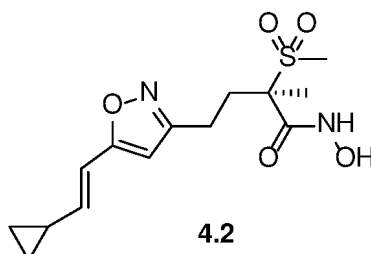
10 A una solución de 4-(5-(2-hidroxibutil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (2R)-bencilo (92 mg, 0,225 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,021 ml, 0,270 mmol) y TEA (0,063 ml, 0,449 mmol). La reacción se agitó a ta y se agitó durante 3 horas antes de interrumpirse mediante la adición de agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el producto 108 mg (rendimiento del 99 %). El material en  
15 bruto se continuó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 488,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 3: Síntesis de (R,E)-4-(5-(but-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.1]**



20 A una solución de 2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(2-((metilsulfonil)oxi)butil)isoxazol-3-il)butanoato de (2R)-bencilo (108 mg, 0,221 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) a ta se le añadieron  $\text{NH}_2\text{OH}$  (0,585 ml, 50 % en agua, 8,86 mmol) y NaOH (89 mg, 2,215 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla se diluyó entonces con DMSO (1,5 ml) y el disolvente volátil se eliminó al vacío. La mezcla se neutralizó con HCl 3 N y después se filtró. El  
25 material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el producto 10 mg (rendimiento del 13,98 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,02 (t,  $J=7,41$  Hz, 3 H) 1,41 - 1,54 (m, 3 H) 1,97 (td,  $J=12,36, 4,87$  Hz, 1 H) 2,13 - 2,28 (m, 2 H) 2,32 - 2,45 (m, 2 H) 2,58 - 2,74 (m, 1 H) 2,98 - 3,10 (m, 3 H) 6,33 - 6,43 (m, 2 H) 6,45 - 6,63 (m, 1 H) 10,94 (s, 1 H). LCMS (m/z): 317,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **IV.2. Síntesis de (R,E)-4-(5-(2-ciclopropilvinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.2]**

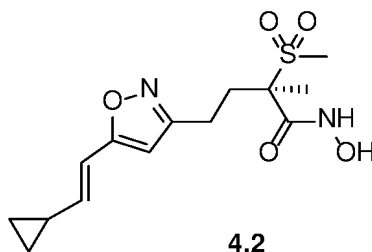


35 **Etapa 1: Síntesis de (E)-(4-ciclopropilbut-3-en-1-in-1-il)trimetilsilano, (Z)-(4-ciclopropilbut-3-en-1-in-1-il)trimetilsilano [4.2a]**

A una suspensión de bromuro de trifenil[3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]fosfonio (1,4 g, 3,09 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (1,360 ml, 2,5 M en heptano, 3,40 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 45 min. Se añadió lentamente una solución de ciclopropanocarbaldehído (0,231 ml, 3,09 mmol) en THF (4,0 ml) y la mezcla se agitó entonces a -78 °C durante 30 min y a ta durante 2 horas. El disolvente volátil se eliminó al vacío. El residuo se filtró a través de una columna de gel de sílice y se aclaró con heptano. El filtrado se  
40

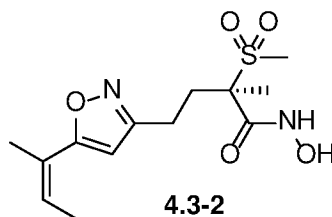
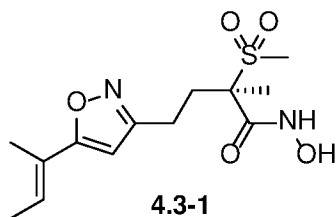
concentró al vacío para dar el producto 158 mg (rendimiento del 31,1 %) en forma de las mezclas de isómeros *cis* y *trans*.

**Etapa 2: Síntesis de (R,E)-4-(5-(2-ciclopropilvinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.2]**



El Compuesto **4.2** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.15** etapa 8-10. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,45 - 0,66 (m, 2 H) 0,77 - 0,94 (m, 2 H) 1,46 - 1,53 (m, 3 H) 1,54 - 1,70 (m, 1 H) 1,84 - 2,10 (m, 2 H) 2,26 - 2,44 (m, 2 H) 2,57 - 2,74 (m, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 5,91 - 6,07 (m, 1 H) 6,26 - 6,36 (m, 1 H) 6,39 - 6,55 (m, 1 H). LCMS (m/z): 329,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**IV.3. Síntesis de (R,E)-4-(5-(but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.3-1] y (R,Z)-4-(5-(but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.3-2]**

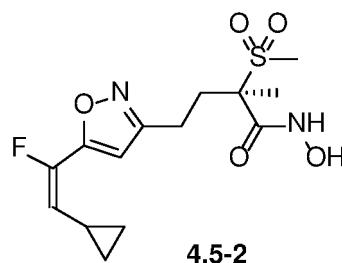
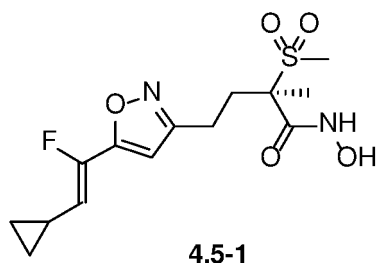


El Compuesto **4.3-1** y **4.3-2** se sintetizaron siguiendo el proceso del Ejemplo 4.1 partiendo de 3-metilpent-1-in-3-ol disponible comercialmente. Los dos isómeros se separaron por HPLC de fase inversa.

**4.3-1:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,45 - 1,54 (m, 3 H) 1,78 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,85 - 1,93 (m, 3 H) 1,98 (td, *J*=12,43, 4,82 Hz, 1 H) 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 2,50 - 2,57 (m, 1 H) 2,59 - 2,75 (m, 1 H) 3,04 (s, 3 H) 6,26 - 6,38 (m, 1 H) 6,44 (s, 1 H). LCMS (m/z): 317,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**4.3-2:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,09 (t, *J*=7,41 Hz, 3 H) 1,43 - 1,54 (m, 4 H) 1,99 (td, *J*=12,35, 4,89 Hz, 2 H) 2,32 - 2,43 (m, 3 H) 2,51 - 2,60 (m, 1 H) 2,61 - 2,77 (m, 1 H) 2,99 - 3,11 (m, 3 H) 5,32 (s, 1 H) 5,71 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H). LCMS (m/z): 317,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**IV.5 y IV.6. Síntesis de (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.5-1] y (R,E)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.5-2]**



**Etapa 1: Síntesis de (E)-2-bromo-2-fluorovinil)ciclopropano [4.5a]**

Una mezcla de ciclopropanocarbaldéido (0,897 ml, 12 mmol), tribromofluorometano (1,648 ml, 16,80 mmol) y PPh<sub>3</sub> (6,29 g, 24,00 mmol) en THF (7 ml) en un vial para microondas de 20 ml (20 ml) se cerró herméticamente y se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con pentano. La mezcla se filtró, y el disolvente volátil se eliminó cuidadosamente al vacío para dar el producto en forma de una solución de color amarillo claro en THF. El producto es una mezcla del isómero *trans/cis*.

**Etapa 2: Síntesis de (4-ciclopropil-3-fluorobut-3-en-1-in-1-il)trimetilsilano [4.5b]**

A una mezcla de **4.5a** (0,5 g, 3,03 mmol), CuI (0,029 g, 0,152 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,053 g, 0,076 mmol) se le añadieron etiniltrimetilsilano (0,476 g, 4,85 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,71 ml, 21,21 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente y se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después, el disolvente volátil se eliminó al vacío y al residuo se le añadió DCM. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

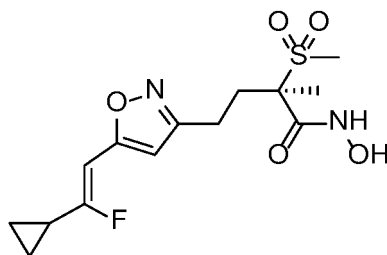
**Etapa 3. Síntesis de (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida y (R,E)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.5-1] y [4.5-2]**

El Compuesto **4.5** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.15** etapa 8-10. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar los isómeros puros **4.5-1** y **4.5-2**.

**4.5-1:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 0,49 - 0,60 (m, 4 H) 0,89 - 1,03 (m, 4 H) 1,61 (t, *J*=3,99 Hz, 7 H) 2,00 - 2,10 (m, 2 H) 2,10 - 2,27 (m, 4 H) 2,51 - 2,70 (m, 8 H) 2,72 - 2,90 (m, 3 H) 2,93 - 3,04 (m, 5 H) 5,12 - 5,34 (m, 2 H) 6,36 - 6,63 (m, 2 H). LCMS (m/z): 347,2 [M+H]<sup>+</sup>

**4.5-2:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 0,53 - 0,70 (m, 3 H) 0,88 - 1,04 (m, 3 H) 1,52 - 1,66 (m, 4 H) 1,76 - 1,90 (m, 2 H) 2,05 - 2,29 (m, 2 H) 2,47 - 2,67 (m, 4 H) 2,71 - 2,86 (m, 2 H) 2,91 - 3,06 (m, 4 H) 5,20 - 5,41 (m, 1 H) 6,31 - 6,45 (m, 1 H) 9,58 (s a, 1 H). LCMS (m/z): 347,2 [M+H]<sup>+</sup>

**IV.7 Síntesis de (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-2-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.7]**



25

**Etapa 1. Síntesis de (Z)-(2-bromo-1-fluorovinil)ciclopropano [4.7a]**

A una mezcla de NBS (2,3 g, 12,98 mmol) y fluoruro de plata (3,71 g, 29,5 mmol) en acetonitrilo/agua (18/1, 19 ml) se le añadió etinilciclopropano (780 mg, 11,80 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente y se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Al filtrado se le añadió EtOAc y la solución se filtró de nuevo. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto 1,0 g (rendimiento del 51,4 %). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,72 - 0,84 (m, 4 H) 1,60 (d, *J*=18,29 Hz, 1 H) 5,16-5,43 (m, 1 H).

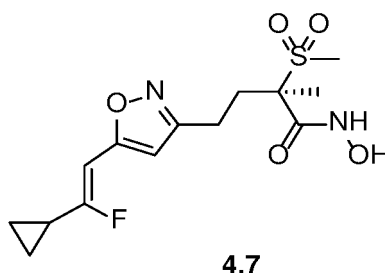
35

**Etapa 2: Síntesis de (Z)-(4-ciclopropil-4-fluorobut-3-en-1-in-1-il)trimetilsilano [4.7b]**

A una mezcla de Ph<sub>3</sub>P (0,079 g, 0,303 mmol), CuI (0,058 g, 0,303 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,106 g, 0,152 mmol) se le añadieron acetonitrilo (8 ml), (Z)-(2-bromo-1-fluorovinil)ciclopropano (0,5 g, 3,03 mmol) y etiniltrimetilsilano (0,476 g, 4,85 mmol), seguido de Et<sub>3</sub>N (1,356 ml, 10,61 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente y se agitó a 70 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente volátil se eliminó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con DCM como eluato para dar el producto 0,552 g (rendimiento del 100 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,15 - 0,32 (m, 9 H) 0,75 - 0,92 (m, 4 H) 1,58 (s, 1 H) 4,72 - 5,04 (m, 1 H).

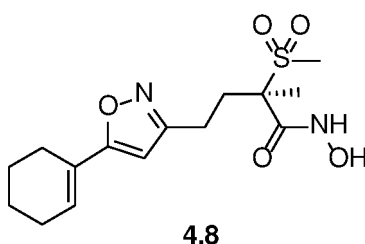
45

**Etapa 3. Síntesis de (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-2-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.7]**



El Compuesto **4.7** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.15** etapa 8-10. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,75 - 0,97 (m, 4 H) 1,49 (s, 3 H) 1,77 - 2,07 (m, 2 H) 2,33 - 2,57 (m, 2 H) 2,59 - 2,76 (m, 1 H) 3,03 (s, 3 H) 5,99 - 6,25 (m, 1 H) 6,42 (d, *J*=1,66 Hz, 1 H) 10,93 (s a, 1 H). LCMS (m/z): 347,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### IV.8. Síntesis de (R)-4-(5-(ciclohex-1-en-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [4.8]



El Compuesto **4.8** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** método B a partir de 1-etinilciclohex-1-eno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,60 - 2,36 (m, 7H), 2,33 - 2,14 (m, 4H), 2,00 (td, *J* = 12,5, 4,9 Hz, 1H), 1,78 - 1,56 (m, 4H), 1,52 (s, 3H). LCMS (m/z): 343,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Actividad farmacéutica

Ensayo de inhibición de LpxC de *P. aeruginosa*

La proteína LpxC de *P. aeruginosa* se produce según el método general de Hyland et al. (Journal of Bacteriology 1997 179, 2029-2037: Cloning, expression and purification of UDP-3-O-acyl-GlcNAc deacetylase from *Pseudomonas aeruginosa*: a metalloamidase of the lipid A biosynthesis pathway). El método por LC-MS/MS para la cuantificación del producto de LpxC se desarrolló utilizando un sistema de HPLC capilar Agilent 1200 acoplado a un espectrómetro de masas MDS Sciex 4000QTRAP de Applied Biosystems. Ambos instrumentos se controlan utilizando el software de analista Sciex MDS de Applied Biosystems. El producto de reacción de LpxC (UDP-3-O-(R-3-hidroxiacil)-glucosamina) se produjo por hidrólisis del sustrato de LpxC catalizado por LpxC de *P.a.* y se purificó usando cromatografía de fase inversa en una columna Phenomenex Luna C18 (2) 4,6 x 50 mm. Se generó una curva de calibración del producto de LpxC para evaluar la sensibilidad y el rango dinámico del método por LC-MS/MS. Brevemente, los compuestos se incuban previamente con LpxC 1 nM de *P. aeruginosa* durante 30 min a temperatura ambiente. Las reacciones se inician mediante la adición de UDP-3-O-(R-3-hidroxi-decanoil)-GlcNAc 2 μM. Las reacciones se realizan en una placa de 384 pocillos con un volumen total de 50 μl en cada pocillo que contiene fosfato de sodio 50 mM, pH 7,5, Triton X-100 al 0,005 % durante 20 min a temperatura ambiente. Después de la interrupción con HOAc al 1,8 % (5 μl de HOAc al 20 % añadidos a cada pocillo), las mezclas de reacción se analizan usando el método por LC-MS/MS y las áreas de pico se transforman en concentración de producto usando una curva de calibración de producto de LpxC. La actividad total (0 % de control de inhibición) se obtiene de reacciones sin inhibidores y el 100 % de control de inhibición es el fondo usando muestras inactivadas antes de que comience la reacción. Para determinaciones de CI<sub>50</sub>, las áreas de pico se convierten en porcentaje de inhibición en Microsoft Excel. Los valores de porcentaje de inhibición se representan gráficamente frente a la concentración de compuesto logarítmica usando XLfit. Los datos se ajustan a la ecuación logística de cuatro parámetros utilizando el algoritmo de regresión no lineal en XLfit para regresar a la CI<sub>50</sub> y valores de pendiente de Hill.

#### 40 Cribados y cultivos bacterianos

Los aislamientos bacterianos se cultivaron a partir de reservas congeladas a -70 °C mediante dos pases consecutivos durante una noche a 35 °C en aire ambiente con agar sanguíneo al 5 % (Remel, Lenexa, Kans.). La cepa de control de calidad, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* ATCC19606 y *E. coli* ATCC 25922 son de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; Rockville, Md.) y PAO1 se recibió el Dr. K. Poole.

#### Prueba de susceptibilidad

50 Las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) se determinaron mediante el método de microdilución en caldo de

5 acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratories Institute (CLSI) (CLSI M100-S25, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; vigésimo quinto suplemento informativo). En resumen, los cultivos bacterianos frescos durante una noche se resuspendieron en solución salina estéril, ajustados a un estándar de turbidez de 0,5 McFarland y después se diluyeron 2000 veces en caldo Mueller-Hinton II ajustado con cationes (MHB; Remel BBL) para producir un inóculo final de aproximadamente  $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Se prepararon diluciones en serie de dos veces de compuestos en dimetilsulfóxido al 100 % (DMSO) a 100 veces la concentración de ensayo final más alta; la serie de compuestos de dilución resultantes se diluyeron 1:10 con agua estéril. Se transfirieron diez  $\mu\text{l}$  de la serie de dilución del fármaco en DMSO al 10 % a pocillos de microtitulación y se inocularon 90  $\mu\text{l}$  de suspensión bacteriana en los pocillos. Para probar la capacidad de los 10 compuestos para potenciar la actividad de antibióticos conocidos, el ensayo se modificó de la siguiente manera; se añadieron antibióticos conocidos al inóculo bacteriano a 1,1 veces la concentración de ensayo final indicada en la Tabla A. Todas las bandejas de microdilución inoculadas se incubaron en aire ambiente a 35 °C durante 20 horas. Después de la incubación, las placas de ensayo se leyeron en un lector de placas de microtitulación a 600 nm y se inspeccionaron visualmente para confirmar bien el criterio de valoración de MIC con el valor de DO. La 15 concentración más baja del compuesto que evitó el crecimiento visible se registró como MIC. El rendimiento del ensayo se controló probando ciprofloxacina contra la cepa de control de calidad de laboratorio de acuerdo con las directrices del CLSI.

20 La actividad inhibidora de LpxC para compuestos seleccionados de la invención en LpxC de *P. aeruginosa* se informan en la Tabla A. Los ensayos de MIC para *P. aeruginosa*, *E. coli* y *A. baumannii* también se realizaron en presencia de concentraciones subinhibidoras de rifampicina para demostrar el potencial de sinergia con otros agentes antimicrobianos; véase la Tabla B.

25 **Tabla A.** Datos biológicos para compuestos seleccionados de la invención.

Número de compuesto	P.A. $\text{CI}_{50}$ de LpxC [ $\mu\text{mol l}^{-1}$ ]
1.1	0,003
1.2	<0,001
1.3	<0,001
1.4	0,002
1.5	0,001
1.6	<0,001
1.7	<0,001
1.8	<0,001
1.9	0,003
1.10	<0,001
1.11	0,001
1.12	<0,001
1.13	NA
1.14	0,002
1.15-1	
1.15-2	
1.16	<0,001
2.1	<0,001
2.2	<0,001
2.3	<0,001
2.4	<0,001
2.5	<0,001
2.6	<0,001
2.7	<0,001
2.8	<0,001
3.1	<0,001
3.2	<0,001
3.3	<0,001
3.4	<0,001
3.5	0,003
3.6	0,002
4.1	<0,001
4.2	
4.3-1	0,003

Número de compuesto	P.A. $CI_{50}$ de LpxC [ $\mu\text{mol l}^{-1}$ ]
4.3-2	
4.5-1	<0,001
4.5-2	
4.7	<0,001
4.8	<0,001

Tabla B. Eficacia antibacteriana y sinergia

Comp. N.º	MIC de P.A. PAO1 NB52019 ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC de E.C. ATCC 25922 ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC de E.C. ATCC 29522 (+ 2 $\mu\text{g/ml}$ de RIF) ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC de A.B. ATCC 19606 ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC de A.B. ATCC 19606 (+ 2 $\mu\text{g/ml}$ de RIF) ( $\mu\text{g/ml}$ )
1.1	0,25	2	$\leq 0,06$	>64	0,125
1.2	0,125	2	$\leq 0,06$	>64	$\leq 0,06$
1.3	0,25	8	2	>64	0,25
1.4	0,25	4	$\leq 0,06$	>64	2
1.5	0,25	4	$\leq 0,06$	>64	$\leq 0,06$
1.6	0,5	4	0,125	>64	0,125
1.7	0,25	2	$\leq 0,06$	>64	0,125
1.8	0,25	8	0,25	>64	$\leq 0,06$
1.9	1	32	0,125	>64	1
1.10	0,5	8	0,25	>64	0,25
1.11	1	32	0,5	>64	1
1.12	0,5	16	0,25	>64	$\leq 0,06$
1.13	0,5	16	0,25	>64	$\leq 0,06$
1.14	8	>64	16	>64	$\leq 0,06$
1.15-1	2	8	0,25	>64	0,25
1.15-2	2	4	0,25	>64	0,5
1.16	2	16	4	>64	4
2.1	0,5	2	$\leq 0,06$	>64	2
2.2	0,25	0,25	$\leq 0,06$	>64	0,5
2.3	0,5	1	0,125	>64	4
2.4	0,5	0,5	$\leq 0,06$	64	$\leq 0,06$
2.5	1	0,25	0,125	>64	0,5
2.6	0,25	0,5	0,125	>64	1
2.7	0,25	1	0,125	>64	6
2.8	0,25	1	0,125	>64	1
3.1	0,5	1	$\leq 0,06$	>64	$\leq 0,06$
3.2	1	1	0,5	>64	$\leq 0,06$
3.3	0,25	$\leq 0,06$	0,06	64	$\leq 0,06$
3.4	0,5	1	$\leq 0,06$	>64	0,125
3.5	16	16	2	32	1
3.6	4	2	0,5	64	0,125
4.1	0,5	8	0,125	>64	1
4.2	0,25	8	0,125	>64	0,5
4.3-1	2	32	0,5	>64	8
4.3-2	2	16	0,5	>64	8
4.5-1	0,25	2	0,25	>64	0,25
4.5-2	8	64	2	>64	16
4.7	0,5	8	0,5	>64	0,5
4.8	0,25	4	0,5	>64	1

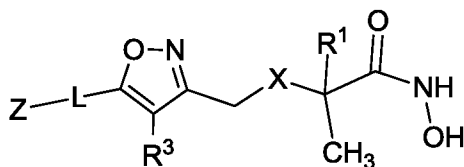
P.A. = *Pseudomonas aeruginosa*E.C. = *Escherichia coli*A.B. = *Acinetobacter baumannii*



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

5



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 X es -NH-, y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y;  
o  
X es -CH<sub>2</sub>-, y R<sup>1</sup> es -CH(OH)-Y o -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> es H o halo;
- 15 Y se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como elementos de anulares, fenilo y alquilo C<sub>1-3</sub>, y cada Y está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>4</sup>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halo, alquilo C<sub>1-3</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en la que alquilo C<sub>1-3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos cada uno con hasta tres grupos seleccionados de halo, CN y -OH;
- 20 L es -C≡C- o -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-;
- R<sup>5</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de H, halo y metilo;
- Y  
Z se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, piridinilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>;
- 25 o, cuando L es -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-, Z tomado junto con uno de los grupos R<sup>5</sup> y cualquier átomo que conecta Z con el grupo R<sup>5</sup> puede formar un grupo cicloalquilo o cicloalqueno de 3-7 miembros que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que X es -CH<sub>2</sub>-.

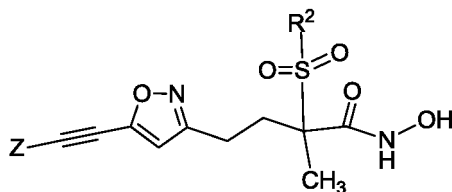
35

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y Z está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, CN, y alcoxi C<sub>1-3</sub>.

40

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L es -C≡C-.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



(II).

45

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

- (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida,  
 (R)-4-(5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida,  
 50 (R)-4-(5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida,  
 (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(prop-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida,  
 (R)-4-(5-(but-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida,

(R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-(3-metilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(pent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida,  
 (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-((1-metilciclopropil)etnil)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 5 (R)-4-(5-(5-fluorobut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-4-(5-(5-fluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-4-(5-(5,5-difluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-4-(5-((3-fluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 10 (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi)etil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 15 N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(feniletinil)isoxazol-3-il)butanamida,  
 N-hidroxi-4-(5-((4-(R)-2-hidroxi)propil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-N-hidroxi-4-(5-((4-(S)-2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etnil)-isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-4-(5-((4-(S)-1,2-dihidroxi)etil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R)-4-(5-((4-(R)-1,2-dihidroxi)etil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 20 (2S,3R)-2-(((5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida,  
 (2S,3R)-2-(((5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida,  
 (2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida,  
 N,3-dihidroxi-3-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida,  
 (2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-(((5-(6-metoxihex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)metil)amino)-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-  
 25 il)propanamida,  
 2-(((5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-3-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)-N,3-dihidroxi-2-metilpropanamida,  
 (R,E)-4-(5-(but-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R,E)-4-(5-(2-ciclopropilvinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 30 (R,E)-4-(5-(but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R,Z)-4-(5-(but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R,E)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-2-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, y  
 35 (R)-4-(5-(ciclohex-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, que es  
 (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica, que comprende:  
 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una combinación farmacéutica, que comprende:  
 45 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,  
 una cantidad antibacterianamente eficaz de un segundo agente terapéutico, y  
 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el segundo agente antifúngico se  
 50 selecciona del grupo que consiste en Ampicilina, Piperacilina, Penicilina G, Ticarcilina, Imipenem, Meropenem,  
 Azitromicina, Eritromicina, Aztreonam, Cefepima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefazidima, Ciprofloxacina,  
 Levofloxacina, Clindamicina, Doxiciclina, Gentamicina, Amikacina, Tobramicina, Tetraciclina, Tigeciclina,  
 Rifampicina, Vancomicina y Polimixina.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para  
 su uso como un medicamento.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para  
 su uso en el tratamiento de una infección bacteriana gramnegativa.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para  
 su uso en el tratamiento de una infección bacteriana gramnegativa, en el que la infección bacteriana se selecciona  
 de la especie Pseudomonadales y Enterobacteriaceae que se selecciona del grupo que consiste en las especies  
 65 *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,  
*Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, *Yersina* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto de Fórmula (I) se usa en combinación con un inmunomodulador.