

COMPUESTOS DE ISOXAZOL DE ÁCIDO HIDROXÁMICO COMO INHIBIDORES DE LpxC

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere en general a compuestos y composiciones y métodos para el tratamiento de infecciones bacterianas. En ciertos aspectos, la invención se refiere al tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas. Más particularmente, la invención se refiere al tratamiento de las infecciones causadas por bacterias Gram negativas usando compuestos descritos en el presente documento. Al margen de las limitaciones que impone la teoría, se cree que los compuestos actúan inhibiendo la actividad de UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC). La invención incluye compuestos de Fórmula (I) que inhiben LpxC, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores, métodos para el tratamiento de pacientes usando dichos compuestos y formulaciones farmacéuticas, y métodos de preparación de dichas formulaciones farmacéuticas e inhibidores. Los inhibidores se pueden usar para tratar infecciones bacterianas, especialmente infecciones producidas por bacterias Gram negativas en sujetos, incluyendo seres humanos. Estos compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros antibacterianos.

20 FUNDAMENTO DE LA INVENCION

 En los últimos decenios, la frecuencia de resistencia a antimicrobianos y su asociación con enfermedades infecciosas graves han aumentado a tasas alarmantes. El aumento de la prevalencia de patógenos resistentes a uno o más de los antibióticos aprobados para el tratamiento de agentes causantes de infecciones nosocomiales, también llamadas infecciones adquiridas en el hospital, es particularmente desconcertante. De las más de 2 millones de infecciones nosocomiales que ocurren cada año en los Estados Unidos, entre el 50 y el 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 costos asociados con las infecciones nosocomiales. En los Estados Unidos, se cree que las infecciones nosocomiales contribuyen o causan más de 77.000 muertes al año e implican un costo aproximado entre \$5 y \$10 mil millones anuales. Solo unas pocas clases de antibacterianos aprobados son eficaces para combatir bacterias Gram negativas. Entre las causas importantes de la resistencia a antibacterianos Gram negativos están las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*, la resistencia a las β -lactamasas cefalosporinas de tercera generación de alto nivel (Amp C) entre especies de *Enterobacter* y *Citrobacter freundii*, y los genes resistentes a múltiples fármacos observados

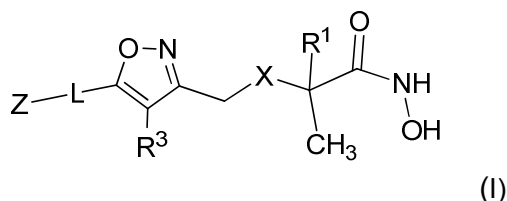
en especies de *Pseudomonas*, especies de *Acinetobacter* y especies de *Stenotrophomonas*.

El problema de la resistencia antibacteriana se agrava por la existencia de cepas bacterianas resistentes a múltiples familias de antibacterianos. Por ejemplo, cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a las fluoroquinolonas son prácticamente todas resistentes a otros fármacos antibacterianos. Gran parte de los esfuerzos para descubrir antibacterianos en la industria farmacéutica tiene como objetivo el desarrollo de fármacos eficaces contra las bacterias Gram positivas. Sin embargo, también hay una necesidad de nuevos antibacterianos Gram negativos, que son en general más resistentes a un gran número de agentes antibacterianos y agentes quimioterapéuticos que las bacterias Gram positivas. Dichos compuestos antibacterianos que actúan sobre la biosíntesis de los lipopolisacáridos han sido reportados previamente, incluyendo varios compuestos de ácido hidroxámico: véase, por ejemplo, WO2004/062601, WO2010/032147, WO2011/073845, WO2012/120397 y WO2012/137094. Una enzima de biosíntesis de lipopolisacáridos, UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), ha sido reportada como un blanco validado para antibacterianos (Mdluli, et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(6), 2178-84 (2006). Aunque ya se han descrito inhibidores de LpxC, sigue existiendo la necesidad de encontrar nuevos inhibidores de LpxC. La presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido hidroxámico antibacterianos, de los cuales se cree que actúan por inhibición de LpxC y evitan al menos algunos de los mecanismos predominantes de resistencia a agentes antibacterianos conocidos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos compuestos, formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y métodos para la inhibición de UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC) y el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas usando dichos nuevos compuestos.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -NH-, y R¹ es -CH(OH)-Y;

o

X es $-\text{CH}_2-$, y R^1 es $-\text{CH}(\text{OH})-\text{Y}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^2$ donde R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^3 es H o halo;

Y se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como miembros del anillo, fenilo y alquilo C_{1-3} , y cada Y está opcionalmente sustituido con uno a tres R^4 ;

cada R^4 se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} , donde el alquilo C_{1-3} y el cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halo, CN y $-\text{OH}$;

L es $-\text{C}\equiv\text{C}-$ o $-\text{CR}^5=\text{CR}^5-$;

R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre H, halo y metilo;

y

Z se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, piridinilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN y alquilo C_{1-4} , que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C_{1-3} ; o, cuando L es $-\text{CR}^5=\text{CR}^5-$, Z junto con uno de los grupos R^5 y cualesquiera átomos entre Z y el grupo R^5 pueden formar un grupo cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN y alquilo C_{1-4} , que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C_{1-3} . Diversas modalidades de estos compuestos se describen más detalladamente en el presente documento.

En un aspecto, la invención proporciona un método para inhibir una enzima desacetilasa en bacterias Gram negativas, afectando así el crecimiento bacteriano, que comprende poner en contacto las bacterias con un compuesto de fórmula I. En este aspecto y en el siguiente resumen de aspectos y modalidades 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 método para inhibir LpxC, modulando así la virulencia de una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que necesita dicha inhibición (o que necesita tratamiento para dicha infección bacteriana) un compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto con una infección causada por bacterias Gram negativas, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz antibacteriana de un compuesto de fórmula I; opcionalmente, el compuesto se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicha

administración. En ciertas modalidades, el sujeto es un mamífero y en algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. El presente documento divulga infecciones causadas por bacterias Gram negativas que pueden ser tratadas con los compuestos y las composiciones de la invención.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un método para administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula I a bacterias Gram negativas fermentativas o no fermentativas, lo cual puede llevarse a cabo in vivo, por ejemplo, en un sujeto infectado con las bacterias Gram negativas, o in vitro, por ejemplo, en cultivo celular. En ciertas modalidades del método para administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de
10 fórmula I a bacterias Gram negativas fermentativas o no fermentativas, las bacterias Gram Negativas se seleccionan del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa* y otras *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y otras *Burkholderia* spp., *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter* spp., *Achromobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp., *Eschericia coli*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp.,
15 *Moraxella* spp., *Bacteroides* spp., *Francisella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Mannheimia haemolyticus*, *Pastuerella* spp., *Providencia* spp., *Vibrio* spp., *Salmonella* spp., *Bordetella* spp., *Borrelia* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Citrobacter* spp., *Cedecea* spp., *Serratia* spp., *Campilobacter* spp., *Yersinia* spp., *Fusobacterium* spp. y *Neisseria* spp.

20 En otra modalidad, la invención proporciona un método para administrar una cantidad inhibitoria de un compuesto de fórmula I a bacterias Gram negativas, tales como miembros de las especies Pseudomonadales y Enterobacteriaceae, las cuales se seleccionan del grupo que consiste en organismos *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*,
25 *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, especies *Yersina* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

Otra modalidad 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
30 comprender al menos dos vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se prepara 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 producida por bacterias Gram negativas. Típicamente, la dosificación unitaria está en forma adecuada
35 para ser administrada como inyección, infusión, inhalación o administración oral.

Se proporcionan formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo

farmacéuticamente aceptable. En algunas de estas modalidades, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 La invención también contempla el uso de los compuestos de Fórmula I en la preparación de fármacos y formulaciones farmacéuticas, para el uso de los compuestos en la inhibición de LpxC y para el uso de los compuestos como fármacos, especialmente para el tratamiento de infecciones bacterianas en un sujeto.

10 La presente invención también se refiere a métodos de terapia de combinación para tratar o prevenir una infección causada por bacterias Gram negativas 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 algún otro agente terapéutico. Otros aspectos de la invención se discuten a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 Para efectos de interpretación de esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y, según sea apropiado, los términos utilizados en singular incluirán también el plural.

Los términos usados en la especificación tienen los siguientes significados a menos que el contexto indique claramente lo contrario:

20 "LpxC" es una abreviatura que significa UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa. Al margen de las limitaciones que impone la teoría, se cree que los compuestos de la invención proporcionan su efecto antibacteriano principalmente mediante la inhibición de LpxC.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. En ciertos 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 modalidades, el sujeto es un ser humano. Un "paciente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sujeto humano.

30 Tal 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, o a una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad a reducir la enfermedad o trastorno (es decir, desacelerar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad,

"tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o reducir al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (*por ejemplo*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (*por ejemplo*,
5 estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, se debe interpretar que los términos "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención
10 (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que el contexto claramente haga entender lo contrario.

Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que el
15 contexto haga entender claramente algo diferente. El uso de cualquier y todos los ejemplos, o de lenguaje ejemplar (*por ejemplo*, "tal como"), proporcionados en el presente documento se debe entender meramente como una herramienta para aclarar la invención y no impone ningún tipo de limitación en el alcance de la invención, a menos que se reivindique lo contrario.

El término "agente antibacteriano" se refiere a agentes sintetizados o modificados en el laboratorio que tienen actividad bactericida o actividad bacteriostática. Un agente "activo" en este contexto inhibirá el crecimiento de *P. aeruginosa* y/u otras bacterias Gram negativas. El término "inhibir el crecimiento" indica que se reduce la tasa de incremento en las cantidades de una población de una bacteria en particular. Por lo tanto, el término
20 incluye situaciones en las que la población de bacterias aumenta, pero a una tasa reducida, así como situaciones en las que se detiene el crecimiento de la población, así como situaciones en que se reducen las cantidades de las bacterias en la población o en las que incluso se elimina la población. Si se usa un ensayo de actividad enzimática para la detección de inhibidores, es posible hacer modificaciones en el flujo/la captación, la
25 solubilidad, la vida media de bacterias, etc., para los compuestos con el fin de correlacionar la inhibición de enzimas con la inhibición del crecimiento.

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo a que se refiere puede ser sustituido en una o más posiciones por cualquiera o cualquier combinación de radicales adecuados para sustitución en ese grupo. Se entiende que el número, la posición y la
30 selección de los sustituyentes abarca solo las sustituciones que un químico experto esperarían sean razonablemente estables; así, "oxo" no sería un sustituyente en un anillo

arilo o heteroarilo, por ejemplo, y un solo átomo de carbono no tendría tres sustituyentes hidroxilo o amino.

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

5 "alquilo C₁-C₆" o "alquilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, denota un alquilo de cadena lineal o ramificado con 1-6 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₄ o C₃, la definición se debe modificar de manera consecuente, tal como "alquilo C₁-C₄" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

10 "alcoxi C₁-C₆" o "alcoxi C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, denota un alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1-6 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₄ o C₃, la definición se debe modificar de manera consecuente, tal como "alcoxi C₁-C₄" representará metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

15 "haloalquilo C₁-C₄" o "haloalquilo C₁₋₄" tal como se usa en el presente documento, denota un alquilo de cadena lineal o ramificado con 1-4 átomos de carbono en el que al menos un hidrógeno ha sido sustituido con un halógeno. El número de sustituciones de halógeno puede ser desde uno hasta el número de átomos de hidrógeno del grupo alquilo no sustituido. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃,
20 la definición se debe modificar de manera consecuente. Así, "haloalquilo C₁-C₄" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo con al menos un hidrógeno sustituido con halógeno, por ejemplo, donde el halógeno es flúor: CF₃CF₂-, (CF₃)₂CH-, CH₃-CF₂-, CF₃CF₂-, CF₃, CF₂H-, CF₃CF₂CHCF₃ o CF₃CF₂CF₂CF₂-.

"cicloalquilo C₃-C₈" tal como se usa en el presente documento, denota un anillo de
25 hidrocarburo monocíclico saturado con 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₃ o C₆, la definición se debe modificar de manera consecuente.

"heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 a 6 miembros", "heterociclilo de
30 3 a 10 miembros", "heterociclilo de 3 a 14 miembros", "heterociclilo de 4 a 14 miembros" y "heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refiere, 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 lo contrario, dichos anillos contienen 1 a 7, 1 a 5, o 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en
35 nitrógeno, oxígeno y azufre como miembros de los anillos, y los anillos pueden ser saturados, o parcialmente saturados, pero no aromáticos. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El término "heterociclilo" incluye grupos de

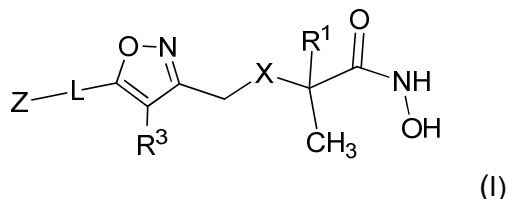
anillos individuales, grupos de anillos condensados y grupos unidos mediante puentes. Ejemplos de dichos heterociclos incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, pirrolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, tetrahydrotiopirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1] octano, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, azetidina, etilenodioxo, oxetano o tiazol.

"Heteroarilo" es un anillo completamente insaturado (aromático). El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 5 a 14 miembros, con entre 1 y 8 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un anillo o sistema de anillos de 5-10 miembros (por ejemplo, grupo monocíclico de 5-7 miembros o grupo bicíclico de 8-10 miembros), con frecuencia un anillo de 5-6 miembros. 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 "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

El presente documento describe diversas modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales. Las siguientes modalidades enumeradas constituyen ejemplos representativos:

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -NH-, y R¹ es -CH(OH)-Y;

o

X es -CH₂-, y R¹ es -CH(OH)-Y o -SO₂R² donde R² es C₁-C₃ alquilo;

R³ es H o halo;

Y se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como miembros del anillo, fenilo y

alquilo C₁₋₃, y cada Y está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆, donde el alquilo C₁₋₃ y el cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halo, CN y -OH;

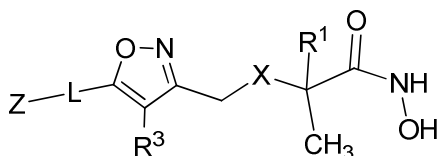
5 L es -C≡C- o -CR⁵=CR⁵-;

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre H, halo y metilo;

y

Z se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, piridinilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre
10 halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN y alquilo C₁₋₄, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C₁₋₃; o, cuando L es -CR⁵=CR⁵-, Z junto con uno de los grupos R⁵ y cualesquiera átomos que conectan Z con el grupo R⁵ pueden formar un grupo cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados
15 de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN y alquilo C₁₋₄, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C₁₋₃.

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



(I)

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -NH-, y R¹ es -CH(OH)-Y;

o

X es -CH₂-, y R¹ es -CH(OH)-Y o -SO₂R² donde R² es C₁₋₃ alquilo;

R³ es H o halo;

25 Y se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como miembros del anillo, fenilo y alquilo C₁₋₃, y cada Y está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆, donde el alquilo C₁₋₃ y el cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con hasta
30 tres grupos seleccionados de entre halo, CN y -OH;

L es -C≡C- o -CR⁵=CR⁵-;

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre H, halo y metilo;

y

Z se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, piridinilo y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN y alquilo C₁₋₄, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C₁₋₃.

En algunas de estas modalidades, R³ es H.

Los compuestos específicos de la invención incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, los enumerados en la Tabla 1, por ejemplo, cualesquiera 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

(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(prop-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida

(R)-4-(5-(1-but-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

(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

(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
- 5 N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxietyl)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida
- 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
- 10 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-dihidroxietyl)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida
- 15 (R)-4-(5-((4-((R)-1,2-dihidroxietyl)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
- 20 (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
- (2S,3R)-N,3-dihidroxi-3-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida]
- 25 (2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-(((5-(6-metoxihex-1-en-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
- 30 (R,E)-4-(5-(1-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
- (R,E)-4-(5-(1-but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida
- (R,Z)-4-(5-(1-but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida
- 35 (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropiletinil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

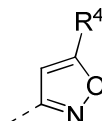
y

(R,E)-4-(5-(2-ciclopropiletinil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

(R,Z)-4-(5-(2-ciclopropiletinil-2-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

5 (R)-4-(5-(ciclohex-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

2. El compuesto de la modalidad 1, en el que R^1 es $-\text{CH}(\text{OH})-\text{Y}$. En algunas de



estas modalidades, Y es un isoxazol tal como . En algunas de estas modalidades, R^4 se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

10

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es $-\text{SO}_2\text{R}^2$. En algunas de estas modalidades, R^2 es metilo.

4. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en el que X es $-\text{CH}_2-$.

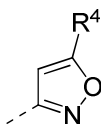
15

5. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 2, en el que X es $-\text{NH}-$.

6. El compuesto de la modalidad 2, 4 o 5, en el que Y es isoxazol, opcionalmente sustituido con uno o dos R^4 .

20

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Y es



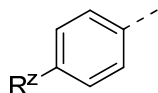
. En algunas de estas modalidades, R^4 es alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} ; por ejemplo, R^4 es metil o ciclopropil. La línea punteada en este y otros grupos sustituyentes dibujados como estructuras parciales indica qué posición en el grupo está unida al resto de la molécula.

25

8. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 7, en el que Z es fenilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN y alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxil, amino, halógeno, hidroxil, amino, CN y alcoxi C_{1-3} . En algunas de estas

30

modalidades, Z es un grupo fenilo de la fórmula



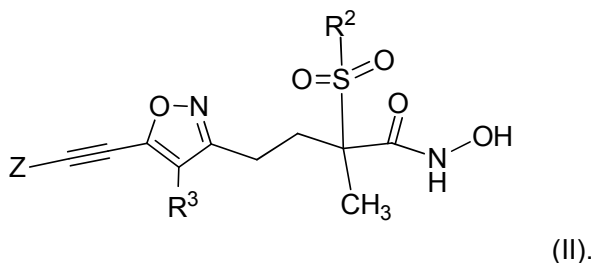
donde R^Z se selecciona de entre H, halógeno, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN y alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C_{1-3} .

En algunas de estas modalidades, R^Z es alquilo C_{1-3} sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre hidroxilo y alcoxi C_{1-3} .

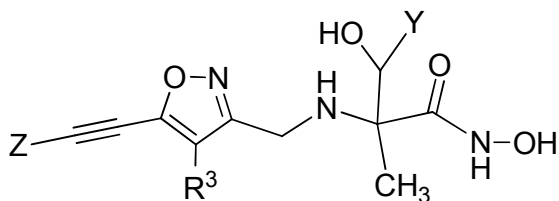
9. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 7, en el que Z es alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , y Z está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN y alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C_{1-3} . En algunas de estas modalidades, Z es ciclopropilo o ciclobutilo. En otras de estas modalidades, Z es alquilo C_{1-3} sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre hidroxilo, CN y alcoxi C_{1-3} .

10. El compuesto de cualquiera de las modalidades precedentes, en el que L es $-C\equiv C-$. De manera alternativa, el compuesto de cualquiera de las modalidades precedentes, en el que L es $-CR^5=CR^5-$.

11. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es de Fórmula (II):



12. El compuesto de la modalidad 1 o de cualquiera de las modalidades 5-10, donde el compuesto es de Fórmula (III):



(III).

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

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

15. La composición de combinación farmacéutica según la modalidad 14, en la
15 que el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de ampicilina, piperacilina, penicilina G, ticarcilina, imipenem, meropenem, azitromicina, eritromicina, aztreonam, cefepima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacina, levofloxacino, clindamicina, doxiciclina, gentamicina, amikacina, tobramicina, tetraciclina, tigeciclina, rifampicina, vancomicina y polimixina.

16. Un método para inhibir una enzima desacetilasa en una bacteria Gram
negativa, que comprende poner en contacto la bacteria Gram negativas con el compuesto
según cualquiera de las modalidades 1 a 12.

17. Un método para tratar a un sujeto con una infección causada por bacterias
Gram negativas, que comprende:
administrar al sujeto que lo necesita una cantidad efectiva antibacterianamente del
compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 12. En algunas de estas modalidades,
el compuesto se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. El método de la modalidad 17, en el que la infección causada por bacterias Gram negativas es una infección que comprende al menos una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa* y otras *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y otras *Burkholderia* spp., *Alcaligenes xilosoxidans*, *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*, *Pastuerella* spp., *Providencia* spp., *Vibrio* spp., *Salmonella* spp., *Bordetella* spp., *Borrelia* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Citrobacter* spp., *Cedecea* spp., *Serratia* spp., *Campilobacter* spp., *Yersinia* spp., *Fusobacterium* spp. y *Neisseria* spp.

19. El método de la modalidad 18, en el que la bacteria es un miembro de las especies Pseudomonadales y Enterobacteriaceae, las cuales se seleccionan del grupo que consiste en organismos tales como *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, especies *Yersina* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

20. Un compuesto según cualesquiera de las modalidades 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un fármaco.

21. El compuesto de la modalidad 20, en donde el fármaco es para el tratamiento de una infección causada por bacterias Gram negativas.

22. Un compuesto según cualesquiera de las modalidades 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección causada por bacterias Gram negativas, en el que infección bacteriana se selecciona entre las especies Pseudomonadales y Enterobacteriaceae, las cuales se seleccionan del grupo que consiste en organismos tales como *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, especies *Yersina* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

23. Uso del compuesto según cualesquiera de las modalidades 1 a 12, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de una infección causada por bacterias Gram negativas en un sujeto, en el que infección bacteriana se selecciona entre las especies Pseudomonadales y Enterobacteriaceae, las cuales se seleccionan del grupo que consiste en *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*,

Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Providencia, Morganella, Cedecea, especies Yersina y Edwardsiella y Escherichia coli.

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

Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento se pueden usar o administrar 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 1 de muerte celular programada (PD-1) es un miembro inhibidor de la familia extendida CD28/CTLA4 de reguladores de células T (Okazaki *et al.* (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170: 711-8). PD-1 se expresa en células B, células T y monocitos activados. PD-1 es una proteína inmuno-inhibidora que regula negativamente las señales TCR (Ishida, Y. *et al.* (1992) *EMBO J.* 11:3887-3895; Blank, C. *et al.* (Epub 2006 Dec. 29) *Immunol. Immunother.* 56 (5): 739-745), y es regulada positivamente en infecciones crónicas. La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede actuar como un punto de control inmunitario, lo cual puede producir, *por ejemplo*, una *disminución de linfocitos infiltrantes, una disminución en la proliferación mediada por receptores de células T y/o la evasión inmunitaria de 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 inmunosupresión puede ser revertida mediante la inhibición de la interacción local de PD-1 con PD-L1 o PD-L2; el efecto es aditivo cuando también se bloquea la interacción de PD-1 con PD-L2 (Iwai *et al.* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 99: 12293-7; Brown *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170: 1257-66). La inmunomodulación se puede lograr ya sea mediante la unión a la proteína inmuno-inhibidora (*por ejemplo*, PD-1) o a proteínas de unión que modulan la proteína inhibidora (*por ejemplo*, PD-L1, PD-L2).

En una modalidad, las terapias de combinación de la invención incluyen un inmunomodulador que es un inhibidor o antagonista de una molécula inhibidora de una molécula de punto de control inmunitario. En otra modalidad, el inmunomodulador se une a una proteína que inhibe de manera natural la molécula de punto de control inmuno-inhibidora. Cuando se usan en combinación con compuestos antibacterianos, estos inmunomoduladores pueden mejorar la respuesta antimicrobiana, y por lo tanto mejorar la eficacia en relación con el tratamiento en el que se usa el compuesto antibacteriano solo.

Por lo tanto, un compuesto de cualesquiera de las modalidades 1-12 o una composición farmacéutica de la modalidad 13 se puede administrar a un sujeto que está siendo tratado con un inmunomodulador; el inmunomodulador y el compuesto se pueden administrar juntos o por separado, pero se usan simultáneamente para tratar una infección tratable con los compuestos de Fórmula (I) tal como se describe en el presente documento.

El término "puntos de control inmunitario" se refiere a un grupo de moléculas en la superficie celular de las células T CD4 y CD8. Estas moléculas pueden servir eficazmente como "frenos" para modular negativamente o inhibir una respuesta inmunitaria adaptativa. Las moléculas de punto de control inmunitario incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, muerte programada 1 (PD-1), antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 y LAG3, las cuales inhiben directamente las células inmunes. Los agentes inmunoterapéuticos que pueden actuar como inhibidores de puntos de control inmunitario útiles en los métodos de la presente invención, incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, 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 se puede realizar mediante inhibición a nivel del ADN, ARN o proteína. En algunas modalidades, un ácido nucleico inhibidor (*por ejemplo*, un ARNds, ARNsi o ARNsh), se puede usar para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras modalidades, el inhibidor de una señal inhibidora es un polipéptido, *por ejemplo*, un 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 o terapias o agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos en la combinación se pueden administrar en cualquier orden. En general, cada agente se administra a una dosis y/o en un horario determinado para dicho agente. Se puede apreciar además que los agentes terapéuticos usados en esta combinación se pueden administrar juntos en una única composición o se pueden administrar por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que cada uno de los agentes terapéuticos usados en combinación se usen en niveles que no superen los niveles en los que se usan de manera individual. En algunas modalidades, los niveles usados en combinación serán inferiores a los usados individualmente.

En ciertas modalidades, 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 dicho inhibidor a puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmuno adhesina, una proteína de fusión o un oligopéptido. Ejemplos de dichos inmunomoduladores se conocen en la técnica.

En algunas modalidades, el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 que se elige de entre MDX-1106, Merck 3475 o CT- 011.

En algunas modalidades, el inmunomodulador es una inmuno adhesina (*por ejemplo*, una inmuno adhesina que comprende una parte de unión a PD-1 o extracelular de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina).

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

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

En algunas modalidades, el inmunomodulador es un antagonista de unión anti-PD-L1 elegido de entre 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 WO2007/005874. El anticuerpo YW243.55.S70 es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en WO 2010/077634.

En algunas modalidades, el inmunomodulador es nivolumab (Número de Registro CAS: 946414-94-4). Los nombres alternativos de nivolumab incluyen MDX-1106, MDX-1106/04, ONO-4538 o BMS-936558. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano de IgG4 que bloquea PD-1 específicamente. Nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se divulgan en US 8,008,449, EP2161336 y WO2006/121168.

En algunas modalidades, el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 tal como Pembrolizumab. Pembrolizumab (también conocido como lambrolizumab, MK-3475, MK03475, SCH-900475 o KEYTRUDA®; Merck) es un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG4 que se une a PD-1. Pembrolizumab y otros anticuerpos humanizados anti-PD-1 se divulgan en Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134–44, US 8,354,509, WO2009/114335 y WO2013/079174.

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

Otros anticuerpos anti-PD-1 que se pueden usar como inmunomoduladores para uso en los métodos divulgados en el presente documento incluyen AMP 514 (Amplimmune), y anticuerpos anti-PD-1 divulgados en US 8609089, 8,609,089, US 2010028330 y/o US 20120114649. En algunas modalidades, 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 modalidades, el inmunomodulador es MDPL3280A (Genentech/Roche), un anticuerpo monoclonal de IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-L1 se divulgan en la Patente de Estados Unidos No.: 7,943,743 y la Publicación de Estados Unidos No.: 20120039906. Otros agentes de unión anti-PD-L1 que se pueden usar como inmunomoduladores para los métodos de la invención incluyen YW243.55.S70 (véase WO2010/077634), MDX-1105 (también conocido como BMS-936559), y agentes de unión anti-PD-L1 divulgados en WO2007/005874.

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

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

En ciertas modalidades, las terapias de combinación divulgadas en el presente documento incluyen un modulador de una molécula coestimuladora o una molécula inhibidora, *por ejemplo*, un receptor o ligando co-inhibidor.

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

En otra modalidad, las terapias de combinación 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.

Ejemplos de agonistas de GITR incluyen, *por ejemplo*, proteínas de fusión GITR y anticuerpos anti-GITR (*por ejemplo*, anticuerpos anti-GITR bivalentes), tales como una proteína de fusión GITR descrita en la Patente de Estados Unidos No.: 6,111,090, Patente Europea No.: 090505B1, Patente de Estados Unidos No.: 8,586,023, Publicación PCT No.: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, *por ejemplo*, en la Patente de Estados Unidos No.: 7,025,962, Patente Europea No.: 1947183B1, Patente de Estados Unidos No.: 7,812,135, Patente de Estados Unidos No.: 8,388,967, Patente de Estados Unidos No.: 8,591,886, Patente Europea No.: EP 1866339, Publicación PCT No.: WO 2011/028683, Publicación PCT No.: WO 2013/039954, Publicación PCT No.:

WO2005/007190, Publicación PCT No.: WO 2007/133822, Publicación PCT No.: WO2005/055808, Publicación PCT No.: WO 99/40196, Publicación PCT No.: WO 2001/03720, Publicación PCT No.: WO99/20758, Publicación PCT No.: WO2006/083289, Publicación PCT No.: WO 2005/115451, Patente de Estados Unidos No.: 7,618,632, Publicación PCT No.: WO 2011/051726.

En una modalidad, el inmunomodulador usado 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 CTLA-4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se puede administrar en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, *por ejemplo*, Ipilimumab. Ejemplos de anticuerpos anti-CTLA4 incluyen tremelimumab (anticuerpo monoclonal de IgG2 comercializado por Pfizer, anteriormente conocido como ticilimumab, CP-675206); e ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS No. 477202-00-9).

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

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En aún otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 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 citada en el presente documento se puede administrar por separado, *por ejemplo*, como anticuerpos por separado, o enlazados, *por ejemplo*, como una molécula de anticuerpo biespecífica o triespecífica. En una modalidad, se administra un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 o PD-1 y un anticuerpo anti-TIM-3 o anti-LAG-3, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertas modalidades, la combinación de anticuerpos citada en el presente documento se usa para tratar una infección bacteriana seleccionada de entre las descritas en el presente documento. La eficacia de las combinaciones anteriormente mencionadas se puede probar en modelos animales conocidos en la técnica.

Ejemplos de inmunomoduladores que se pueden usar en las terapias de combinación incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, *por ejemplo*, afutuzumab (comercializado por Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), actimid (CC4047); y citoquinas, *por ejemplo*, IL-21 o IRX-2 (mezcla de citoquinas humanas incluyendo interleuquina 1, interleuquina 2 e interferón γ , CAS 951209-71-5, comercializada por IRX Therapeutics).

Ejemplos de dosis 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 entre 1 y 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.

Ejemplos de modalidades de los métodos de uso de los compuestos antibacterianos de la invención en combinación con un inmunomodulador incluyen los siguientes:

i. Un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), tal como se describe en el presente documento, y un inmunomodulador.

ii. El método de la modalidad i, en el que el inmunomodulador es un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario.

iii. El método cualquiera de las dos modalidades i o ii, donde el activador de la molécula coestimuladora es una agonista elegido de entre 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/o ligando CD83.

iv. El método de cualquiera de las anteriores modalidades i-iii, donde el inhibidor de la molécula de punto de control inmunitario se elige de entre 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 modalidades i-iii, donde el inhibidor de la molécula de punto de control inmunitario se selecciona de entre 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 modalidades i-v, donde el inhibidor de la molécula de punto de control inmunitario 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 inmunitario.

vii. El método de cualquiera de las modalidades i-vi, donde 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 modalidades i-vii, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es alterado, *por ejemplo*, mutado, para aumentar o disminuir uno o más de: unión a receptores Fc, glicosilación de anticuerpos, número de residuos de cisteína, función de células efectoras o función de complemento.

ix. El método de cualquiera de las modalidades i-viii, donde 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 modalidades i-ix, donde el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 elegido de entre nivolumab, pembrolizumab o pidilizumab.

xi. El método de cualquiera de las modalidades i-x, donde el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-L1 elegido de entre YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105.

xii. El método de cualquiera de las modalidades ix, donde el inmunomodulador es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3.

xiii. El método de la modalidad xii, donde la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016,

xiv. El método de cualquiera de las modalidades i-x, donde el inmunomodulador es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 administrada mediante inyección (*por ejemplo*, por vía subcutánea o por vía intravenosa) a una dosis de aproximadamente entre 1 y 30 mg/kg, *por ejemplo*, aproximadamente entre 5 y 25 mg/kg, aproximadamente entre 10 y 20 mg/kg, aproximadamente entre 1 y 5 mg/kg o aproximadamente 3 mg/kg, *por ejemplo*, una vez cada 2, 3 o 4 semanas.

xv. El método de la modalidad xiv, donde la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra a una dosis de aproximadamente entre 10 y 20 mg/kg cada dos semanas.

xvi. El método de la modalidad xv, donde la molécula de anticuerpo anti-PD-1, *por ejemplo*, nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente entre 1 mg/kg y 3 mg/kg, *por ejemplo*, aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg o 3 mg/kg, cada dos semanas.

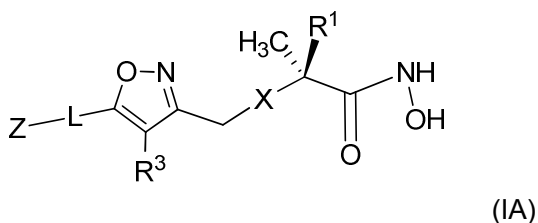
xvii. El método de la modalidad xv, donde la molécula de anticuerpo anti-PD-1, *por ejemplo*, nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg en intervalos de 3 semanas.

Los compuestos de la invención, particularmente los compuestos de las modalidades 1-12 descritos anteriormente, muestran una mayor eficacia contra importantes patógenos Gram negativos resistentes a fármacos que los compuestos de ácido hidroxámico previamente reportados o perfiles de efectos no específicos mejorados; por lo tanto, estos compuestos son especialmente útiles para tratar sujetos con infecciones resistentes a los fármacos o evitan los efectos secundarios adversos.

Los compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos pueden ser hechos y usados como isómeros individuales o como mezclas de isómeros. Métodos para la separación de los isómeros, incluyendo diastereómeros y enantiómeros, son conocidos en la técnica, y ejemplos de métodos adecuados se describen en el presente documento. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención se usan como un solo isómero sustancialmente puro, es decir, al menos 90 % de una muestra del compuesto es el isómero especificado y menos de 10 % de la muestra es cualquier otro

isómero o mezcla de isómeros. Preferiblemente, al menos 95 % de la muestra es un solo isómero. La selección de un isómero adecuado hace parte de las habilidades de un experto en la materia, ya que un isómero será típicamente más activo en el ensayo in vitro de LpxC descrito en el presente documento y será el isómero preferido. Cuando las diferencias en la actividad in vitro entre los isómeros son relativamente pequeñas, por ejemplo, menos de aproximadamente un factor de 4, se puede seleccionar un isómero preferido con base en el nivel de actividad contra bacterias Gram negativas, tales como *P. aeruginosa* en cultivo celular, usando métodos tales como los descritos en el presente documento: se prefiere el isómero con una MIC (concentración inhibitoria mínima) más baja.

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



Estos compuestos pueden o no tener un segundo centro quiral en el carbono sustituido con hidroxilo, dependiendo de la selección de Y. Cuando un segundo centro quiral está presente, el diastereómero preferido es normalmente 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 los métodos y composiciones de la invención, o se puede preferir el isómero que proporciona una MIC más baja en una especie bacteriana.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar a través de las rutas sintéticas generales mencionadas 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 estereoisómeras 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 en su pareja especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer en su pareja especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares con la propiedad de no superponerse 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. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog 'R-S' Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede estar especificada ya sea por *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) a la que roten la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos 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 se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-.

Dependiendo de los materiales de partida y procedimientos elegidos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, en forma de isómeros ópticos puros o como mezclas de isómeros, tales como mezclas de racematos y diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. Se entiende que la presente invención incluye todos estos estereoisómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros y formas ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros (*R*)- y (*S*)- ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener configuración *cis*- o *trans*. También se entiende que todas las formas tautoméricas están incluidas.

Todas las mezclas de isómeros resultantes se pueden separar, con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros o diastereómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Todos los racematos de productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, *por ejemplo*, mediante 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, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, *mediante 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*-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía

quiral, *por ejemplo*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quirál.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o mediante modificaciones formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo el agua). Por lo tanto, se debe entender que la invención comprende ambas formas solvatadas y 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 usadas habitualmente en la técnica farmacéutica, de las cuales se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, puede inherentemente o mediante modificación formar polimorfos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o sal de adición básica de un compuesto de la presente invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia y las propiedades de los compuestos de esta invención y que, por lo general, no son indeseables biológicamente o por cualquier otro motivo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloreto, clorteofilato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales son, 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 básicas farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas u orgánicas.

5 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular, las sales adecuadas incluyen amonio, potasio, sodio, calcio y sales de magnesio.

10 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas adecuadas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (por ejemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares),
20 o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, es deseable siempre que sea posible. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por
25 ejemplo, en "Remington Pharmaceutical Sciences", 20a ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Todas las fórmulas proporcionadas en el presente documento pretenden representar las formas no marcadas, así como las formas marcadas isotópicamente, de los compuestos
30 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}C o ^{15}N . Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, pero uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado diferente de la
35 distribución de masa por abundancia en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden sobre-incorporar de manera útil en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C ,

^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que isótopos no radiactivos, tales como ^2H and ^{13}C , están presentes en niveles substancialmente por encima de la distribución de isótopos normal. Dichos compuestos marcados isotópicamente son
5 útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o diagnóstico por imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el
10 tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F de la presente invención puede ser especialmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones
15 adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado. Las muestras marcadas pueden ser útiles con incorporación de isótopos significativamente baja, tal como cuando se usa un marcador radiactivo para detectar pequeñas cantidades de compuesto.

Además, la sustitución más extensa con isótopos más pesados, particularmente el
20 deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento en la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación 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
25 sustituyente tiene al menos 50 % de incorporación de deuterio en la o las posiciones marcadas. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un
30 sustituyente en un compuesto de esta invención se denota 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 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de
35 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).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

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

Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que el contexto haga entender claramente algo diferente. El uso de cualquier y todos los ejemplos, o de lenguaje ejemplar (*por ejemplo*, "tal como"), proporcionados en el presente documento se debe entender meramente como una herramienta para aclarar la invención y no impone ningún tipo de limitación en el alcance de la invención, a menos que se reivindique lo contrario.

La presente invención proporciona nuevos compuestos, formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, métodos para la inhibición de UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC) y métodos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir una enzima desacetilasa en una bacteria Gram negativa. Dicho método comprende el paso de poner en contacto las bacterias Gram negativas con un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto con una infección producida por bacterias Gram negativas. Dicho método comprende el paso de administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz antibacterianamente de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a través de métodos conocidos, incluyendo por vía oral, parenteral, por inhalación, y similares. En ciertas

modalidades, el compuesto de la invención se administra por vía oral, como una píldora, pastilla, pastilla, cápsula, solución o suspensión. En otras modalidades, un compuesto de la invención se administra a través de inyección o infusión. La infusión se realiza típicamente por vía intravenosa, a menudo durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 minutos y 4 horas. En otras modalidades, 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 modalidades, un compuesto de la invención se administra por vía intravenosa, por ejemplo, mediante infusión IV, donde el compuesto se puede administrar mientras se disuelve en cualquier solución intravenosa adecuada, tal como lactato de Ringer o una solución isotónica de glucosa o solución salina.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades causadas por la producción bacteriana de endotoxina y, en particular, por bacterias Gram negativas y bacterias que usan LpxC en la biosíntesis de lipopolisacárido (LPS) o endotoxina.

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

Para sepsis, shock séptico, inflamación sistémica, inflamación localizada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (EABC), los segundos agentes no antibacterianos preferidos incluyen antiendotoxinas que incluyen anticuerpos de unión a receptores de endotoxinas, anticuerpos de unión a endotoxinas, anticuerpos de proteínas de unión a antiCD14, anticuerpos de proteínas de unión a antilipopolisacáridos e inhibidores de la tirosina quinasa.

En el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias graves o crónicas, los compuestos de la presente invención también se pueden usar con segundos agentes no

antibacterianos administrados mediante inhalación. Los agentes no antibacterianos preferidos usados en este tratamiento incluyen esteroides anti-inflamatorios, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, broncodilatadores, mucolíticos, agentes terapéuticos anti-asma y tensioactivos de fluidos pulmonares. En particular, el agente no antibacteriano se puede seleccionar de un grupo que consiste en albuterol, salbuterol, budesonida, beclometasona, dexametasona, nedocromil, beclometasona, fluticasona, flunisolida, triamcinolona, ibuprofeno, rofecoxib, naproxeno, celecoxib, nedocromil, ipratropio, metaproterenol, pirbuterol, salmeterol, broncodilatadores, mucolíticos, calfactante, beractante, poractante alfa, surfaxin y pulmozyme (también llamado domase alfa).

Los compuestos de la invención se pueden usar, solos o en combinación con un segundo agente antibacteriano, para el tratamiento de una infección del tracto respiratorio grave o crónica incluyendo infecciones pulmonares graves e infecciones nosocomiales tales como las causadas por *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *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 *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, especies *Enterobacter*, especies *Acinetobacter*, especies *Klebsiella* y especies *Proteus*, e infecciones causadas por otras especies bacterianas tales como especies *Neisseria*, especies *Shigella*, especies *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrionaceae* y especies *Bordetella*, así como las infecciones causadas por especies *Brucella*, *Francisella tularensis* y/o *Yersinia pestis*.

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

El término "combinación" significa una combinación fija en forma de dosificación unitaria, como formas de dosificación individuales adecuadas para su uso en conjunto ya sea simultáneamente o secuencialmente, o un kit de partes para administración combinada, donde un compuesto de la presente invención y un par de combinación se pueden administrar de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los pares de combinación tengan un efecto cooperativo, *por ejemplo*, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

Cuando se usan para el tratamiento de bacterias Gram negativas, los compuestos de la presente invención se pueden usar para sensibilizar bacterias Gramnegativas a los efectos de un segundo agente.

En ciertas modalidades de la presente invención, un compuesto de la presente invención se usa en combinación con un segundo agente antibacteriano. Ejemplos no limitativos de segundos agentes antibacterianos para dicho uso se pueden seleccionar de entre los siguientes grupos:

- 5 (1) Macrólidos o cetólidos, tales como eritromicina, azitromicina, claritromicina, telitromicina y;
- (2) Beta-lactámicos, incluyendo la penicilina, tales como penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocillin, cefalosporina como cephalothin,
- 10 cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandol, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, cefoxitina, cefmetazola, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefpirom, cefepima, y carbapenemos tales como carbapenem, imipenem, meropenem y PZ-601;
- (3) Monobactámicos, tales como aztreonam;
- 15 (4) Quinolonas, tales como el ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, temafloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, grepafloxacin, esparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, sitafloxacin, ganefloxacin, gemifloxacin y pazufloxacin;
- (5) Sulfonamidas antibacterianas y sulfanilamidas antibacterianas, incluyendo el
- 20 ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfametoxazol y sulfatadina;
- (6) Aminoglucósidos, tales como la estreptomycin, neomicin, kanamicin, paromicin, gentamicin, tobramicin, amikacin, netilmicin, espectinomycin, sisomicin, dibekalin e isepamicin;
- (7) Tetraciclinas como la tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina,
- 25 oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, tigeciclina;
- (8) Rifamicinas, tales como rifampicina (también llamada rifampina), rifapentina, rifabutina, bezoxazinorifamicin y rifaximin;
- (9) Lincosamidas, tales como lincomycin y clindamicin;
- (10) Glicopéptidos, tales como vancomycin y teicoplanin;
- 30 (11) Estreptograminas, tales como quinupristina y daflopristina;
- (12) Oxazolidinonas, tales como linezolid y tedizolid;
- (13) Polimixina, colistina y colimicin;
- (14) Trimetoprima y bacitracina.
- (15) Inhibidores de bomba de eflujo.

- 35 El segundo agente antibacteriano se puede administrar en combinación con los compuestos de la presente invención, donde el segundo agente antibacteriano se administra antes de, simultáneamente con, o después del compuesto o compuestos de la

presente invención. Cuando es deseable la administración simultánea de un compuesto de la invención con un segundo agente y la vía de administración es la misma, es posible 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.

En algunas modalidades, una combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente antibacteriano puede proporcionar una actividad sinérgica. Por ejemplo, el uso de un compuesto de la invención con vancomicina o una cefalosporina puede ser sinérgico. De esta manera, en algunas modalidades, el compuesto de la invención se usa en combinación con vancomicina o una cefalosporina, típicamente mediante infusión. El compuesto de la invención y segundo agente antibacteriano se pueden administrar juntos, por separado pero simultáneamente, o secuencialmente.

Cuando se usan para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias graves o crónicas, los compuestos de la invención pueden ser usados solos o en combinación con un segundo agente antibacteriano. En algunas modalidades, el segundo agente antibacteriano se administra mediante inhalación. Opcionalmente, la combinación se puede administrar como una sola composición mediante inhalación. En el caso de la administración mediante 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. La vancomicina se prefiere algunas veces.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana y/o una enfermedad o condición 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 de un inhibidor de LpxC es una cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana, tal como, de manera enunciativa mas no limitativa, *Pseudomonas aeruginosa* y similares, en un sujeto. La cantidad eficaz 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 compuesto de la invención puede tener un efecto en lo que constituye una "cantidad eficaz". Un experto en la técnica sería capaz de estudiar los factores contenidos en el presente documento y luego determinar la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin necesidad de experimentación.

El régimen de administración puede tener un efecto en lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto ya sea antes o después de la aparición de una infección bacteriana. Además, es posible administrar varias

dosis divididas, así como dosis escalonadas, diariamente o secuencialmente, o la dosis se puede infundir de forma continua, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosis del o los compuestos de la invención se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente según lo requiera la situación terapéutica o profiláctica.

5 Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de condiciones, trastornos o enfermedades tales como los que se describen en el presente documento, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de estas enfermedades. La invención proporciona métodos para usar los compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades o para la preparación de composiciones
10 farmacéuticas con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.

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 productos farmacéuticos a mamíferos, *por ejemplo*,
15 seres humanos, estos se pueden administrar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, entre 0,1 y 99,5 % (más preferiblemente, entre 0,5 y 90 %) de un compuesto de Fórmula (I) como ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, u opcionalmente con dos o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" es reconocido en la técnica e incluye materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración de compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen rellenos, diluyentes, excipientes, disolventes o materiales encapsulantes líquidos o sólidos que ayuden llevar o transportar el agente sujeto desde un órgano, o porción del
25 cuerpo, hacia otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no 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 papa; celulosa y sus derivados, tales
30 como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, 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, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales
35 como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de taponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras

sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Típicamente, los vehículos farmacéuticamente aceptables son esterilizados y/o sustancialmente libres de pirógenos.

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

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

15 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas apropiadas para administración por vía oral, nasal, inhalación, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar usando cualquier método conocido en la técnica de la industria farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que se puede
20 combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará entre aproximadamente 1 por ciento y aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, más preferiblemente
25 entre aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 30 por ciento.

 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando manera estrecha y uniforme un compuesto de la presente invención
30 con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dándole forma al producto.

 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración por vía oral pueden estar en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base saborizada, por ejemplo, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos,
35 gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida aceite-en-agua o emulsión líquida de agua-en-aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o

sacarosa y goma arábiga) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

5 En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos o tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo está mezclado con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o
10 extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario;
15 agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y sus mezclas; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, tabletas o comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de
20 tamponamiento. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

 Una tableta se puede producir mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar usando
25 aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o celulosa reticulada de carboximetil sódico), agente de superficie activa o agente dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

30 Las tabletas o comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden estar opcionalmente ranuradas o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular de
35 manera que permitan una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas 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 se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener
5 opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es adecuado, con uno o más de los
10 excipientes descritos anteriormente.

Formas de dosificación líquidas para la administración por vía oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inertes usados
15 comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de
20 sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de
25 suspensión como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración por vía vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o
30 formulaciones de pulverización que contienen vehículos conocidos en la técnica como apropiados.

Las formas de dosificación para la administración por vía tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, sprays, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en
35 condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o gas propelente que sea necesario.

Los polvos y sprays pueden contener, además de un compuesto de esta invención,

excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener además propulsores convencionales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

5 Formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares también se consideran dentro del alcance de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables tales como soluciones
10 acuosas o no acuosas isotónicas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que pueden ser reconstituidos en dispersiones o soluciones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor o agentes de suspensión o espesantes.

15 Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear 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 apropiada se puede mantener,
20 por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La
25 prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar incluyendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos en las composiciones, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada mediante la inclusión
30 de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable lentificar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su
35 velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de un fármaco administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un

vehículo oleoso.

Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Estas se proveen, por supuesto, a través de formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en tabletas o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc., también a través de inyección, infusión o inhalación; por vía tópica mediante loción o ungüento; y por vía rectal mediante supositorios.

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado/a parenteralmente", tal como se usa en el presente documento, significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente mediante inyección, e incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, e infusión epidural y intrasternal. La infusión intravenosa es a veces un método preferido de entrega para los compuestos de la invención. La infusión se puede usar para administrar una dosis diaria única o dosis múltiples. En algunas modalidades, un compuesto de la invención se administra mediante infusión durante un intervalo entre 15 minutos y 4 horas, normalmente 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 sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", tal como se usan en el presente documento, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entre en el sistema del paciente y, por lo tanto, esté sujeto al metabolismo y otros procesos similares como, por ejemplo, mediante administración subcutánea.

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

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

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente

composición y modo de administración en particular, sin que sea tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado de la presente invención, o el éster, sal o amida derivados del mismo, la vía de administración, la hora de administración, la velocidad de excreción de compuesto específico empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto específico empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica previa del paciente a tratar, así como otros factores bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar 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 constituya la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá por lo general de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, con frecuencia entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg por kg por día, y con frecuencia entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 50 mg por kg por día. La dosis diaria total para administración intravenosa es típicamente 1-4 gramos/día para un sujeto típico (por ejemplo, un sujeto humano de 70 kg); la dosis diaria total para inhalación es típicamente de 50-500 mg por día, o aproximadamente 100-200 mg. Una cantidad eficaz es aquella cantidad que trata una infección bacteriana.

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

Aunque es posible administrar un compuesto de la presente invención solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica tal como las descritas en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden sintetizar a través de las rutas sintéticas generales mencionadas a continuación, ejemplos específicos de las cuales se describen con más detalle en los Ejemplos.

5 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 luz de los ejemplos y esquemas proporcionados en el presente documento.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado específico de los compuestos de la presente invención se designa como "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de los grupos funcionales mediante dichos grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia estándar, tales como, *por ejemplo*, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005. 41627 pág. (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 and J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, Cuarta Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (*es decir*, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (*por ejemplo*, mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención con al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida per se. Por ejemplo, es posible formar sales a partir de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, *por ejemplo*, sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica

adecuada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal se usan preferiblemente. Las sales de adición de ácidos 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 los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos y básicos formadores de sales, *por ejemplo*, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, *por ejemplo*, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácidos, hasta el punto isoeléctrico, *por ejemplo*, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir de manera habitual en los compuestos libres; sales de metales y de amonio se pueden convertir, *por ejemplo*, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácidos, *por ejemplo*, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

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

Los productos finales e intermedios pueden preparar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, *por ejemplo*, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, y similares.

Los pasos del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, *por ejemplo*, disolventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados, y disolverlos en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, *por ejemplo* intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores de cationes, *por ejemplo*, en la forma H^+ , 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 entre aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, incluyendo, *por ejemplo*, entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 150°C , *por ejemplo*, entre -80 y $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, a temperatura ambiente, a una temperatura entre -20 y $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a temperatura de reflujo, bajo 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 etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, análogamente 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 se pueden seleccionar aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos 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 ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo, piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanos inferiores, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolventes también se pueden usar en la preparación, por ejemplo, por cromatografía o partición.

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

La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las que un compuesto obtenible como un producto intermedio en cualquier etapa del proceso se usa como material de partida y se llevan a cabo las demás etapas del proceso, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se usa en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el procedimiento según la invención se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona en 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 de cualquier

subfórmula de la misma, y b) un co-agente, por ejemplo, un segundo agente fármaco tal como se definió anteriormente.

- Un método tal como se definió anteriormente que comprende co-administración, 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 de cualquier subfórmula de la misma, y un co-agente, por ejemplo, un segundo agente terapéutico tal como se definió anteriormente.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares, tal como se usan en el presente documento, abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. Las combinaciones fijas también hacen parte del alcance de la presente invención. La administración de una combinación farmacéutica de la invención produce un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, en comparación con una monoterapia en la que se aplica solo uno de sus ingredientes farmacéuticamente activos.

Cada componente de una combinación según la presente invención se puede administrar por separado, juntos, o en cualquier combinación de los mismos.

El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. Alternativamente, 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 se puede formular en una forma de dosificación y el agente adicional se puede formular junto en otra forma de dosificación. Todas las formas de dosificación por separado se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes.

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

EJEMPLOS

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes. Los ensayos usados en los Ejemplos están bien establecidos en la técnica: la demostración de la eficacia en estos ensayos es generalmente considerada como predictiva de la eficacia en los sujetos.

ABREVIATURAS

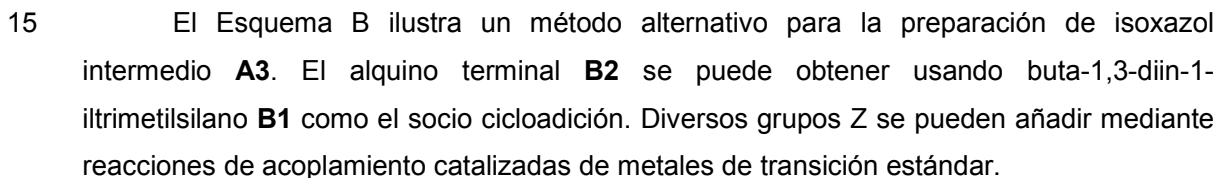
	Ac	acetilo
	ACN	acetonilo
	AcOEt / EtOAc	acetato de etilo
5	AcOH	ácido acético
	aq	acuoso/a
	Ar	arilo
	Bn	bencilo
	Bu	butilo (nBu = n-butilo, tBu = tert-butilo)
10	CDI	carbonyldiimidazol
	CH ₃ CN	acetonilo
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno
	Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
	DCE	1,2-dicloroetano
15	DCM	diclorometano
	DiBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N-etildisopropilamina
	DMAP	dimetilaminopiridina
	DMF	N,N'-dimetilformamida
20	DMSO	dimetilsulfóxido
	EI	ionización por electrospray
	Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	triethylamina
	Éter	éter dietílico
25	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FC	cromatografía flash
	h	hora(s)
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
30		hexafluorofosfato
	HBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
		hexafluorofosfato
	HCl	ácido clorhídrico
	HMPA	hexametilfosforamida
35	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta eficiencia
	H ₂ O	agua

	L	litro(s)
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
5	Me	metilo
	Mel	yodometano
	MeOH	metanol
	mg	miligramo
	min	minuto(s)
10	ml	mililitro
	MS	espectrometría de masas
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NH ₂ OH	hidroxilamina
15	Pd/C	paladio en carbono
	Pd(OH) ₂	hidróxido de paladio
	PG	grupo protector
	Ph	fenilo
	Ph ₃ P	trifenilfosfina
20	Prep	preparativo/a
	R _f	relación de frentes
	RP	fase inversa
	R _t	tiempo de retención
	ta	temperatura ambiente
25	SiO ₂	gel de sílice
	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDMS	t-butildimetilsililo
	TEA	triethylamina
30	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	TsCl	cloruro de toluensulfonilo

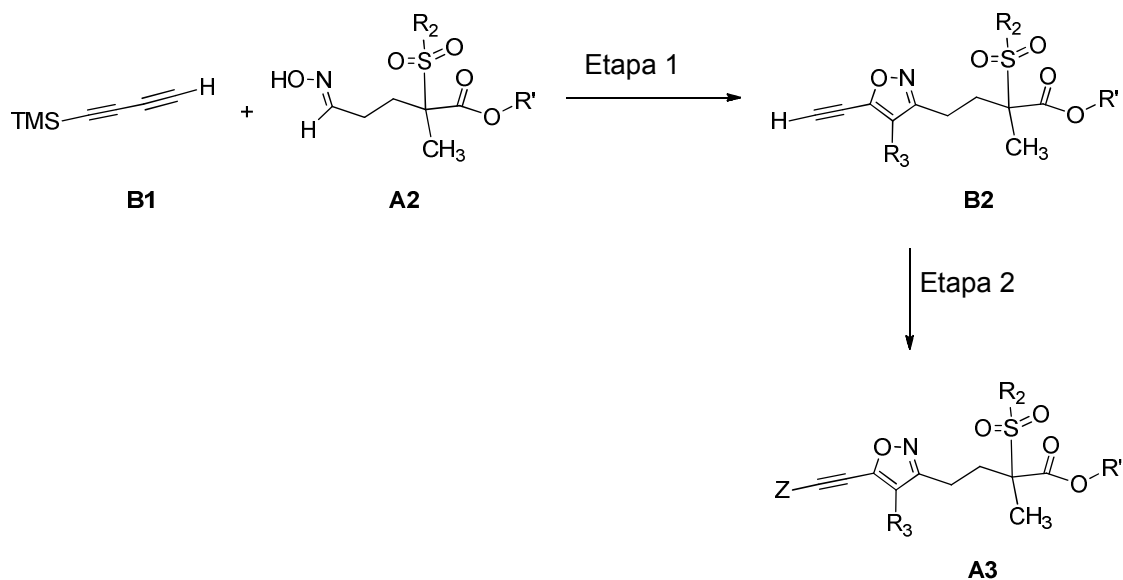
35 Los compuestos de la invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por cualquier persona versada en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. Los métodos generales para la síntesis de compuestos

Esquemas de síntesis generales

Esquema A



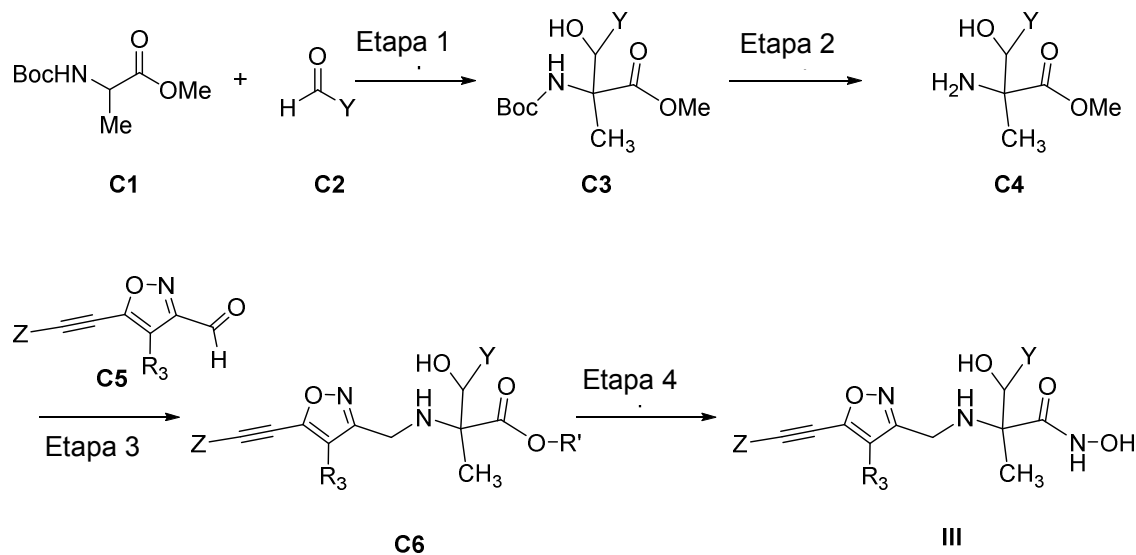
46



Un método general para sintetizar compuestos de Fórmula (III) se representa en el Esquema C.

- 5 Reacción aldólica entre éster metílico de N-Boc-glicina **C1** y aldehído **C2** proporcionan aducto de **C3**. El grupo t-butiloxilcarbonil se escindió bajo condición ácida para proporcionar amina primaria **C4**, que puede ser acoplada con aldehído **C5** bajo condiciones de aminación reductora. El éster **C6** se puede convertir en ácido hidroxámico **III** mediante la síntesis directa de amidas en presencia de hidroxilamina y una base.

10 Esquema C



Condiciones generales:

Se realizaron espectros de masas en sistemas LC-MS usando ionización por electrospray. Estos fueron un detector de cuadrupolo simple Waters Acquity. $[M+H]^+$ se refiere a los pesos moleculares mono-isotópicos.

5 Se realizaron espectros de RMN en espectrómetros de libre acceso Varian 400 o Varian 500 RMN. Los espectros se midieron a 298K y se referenciaron usando el pico de disolvente. Los desplazamientos químicos para ^1H NMR se presentan en partes por millón (ppm).

10 Se realizaron espectros de masas en sistemas LC-MS con una de las siguientes condiciones:

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

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

Temperatura de la columna: Ambiente.

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

15 B) 0.1 % FA en acetonitrilo.

Gradiente: Disolvente B a 5-5 % en 0,40 min, disolvente B a 5-35 % en 0,80 min, disolvente B a 35-55 % en 1,2 min,

Disolvente B a 55-100 % en 2,5 min.

Velocidad de flujo: 0,55 ml/min.

20 Los compuestos se detectaron usando un detector de matriz de fotodiodos Waters.

2. Sistema Waters LCMS equipado con detector ZQ 2000.

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

Temperatura de la columna: Ambiente.

Fase móvil: A) 0,1 % NH_3 en agua.

25 B) 0.1 % NH_3 en acetonitrilo.

Gradiente: Disolvente B a 5-95 % en 5,0 min.

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.

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

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

30 Columna: Kinetex por Phenomenex, 2,6 μ m, 2,1 x 50 mm

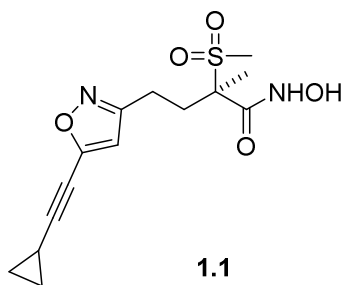
Temperatura de la columna: 50 °C

Gradiente: Disolvente B a 2-88 % (o a 00-45 %, o a 65-95 %) durante un período de 1,29 min

Velocidad de flujo: 1,2 ml/min.

35 Los compuestos se detectaron usando 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]



Método A:

5 Paso 1: Síntesis de (ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano [1.1a]

A una solución de (bromoetinil)ciclopropano (60 g; 414 mmol) en piperidina (345 ml) a 0 °C se añadió etiniltrimetilsilano (44,7 g, 455 mmol) y CuI (7,88 g; 41,4 mmol). Luego, la solución se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se inactivó añadiendo solución sat. ac. de NH₄Cl y luego se extrajo con TBME. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, heptano como eluyente para proporcionar el producto (42 g; rendimiento de 62 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0,13 - 0,24 (m, 9 H) 0,72 - 0,91 (m, 4 H) 1,25 - 1,36 (m, 1 H)

15 Paso 2. Síntesis de 5-cloro-5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonil)pentanoato de etilo [1.1b]

NCS (10,8 g; 81 mmol; 1,2 equiv) se añadió a una solución de 5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonil)pentanoato de etilo (17 g; 67,6 mmol) en DMF (34 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas. Luego, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto (19 g, rendimiento de 98 %). El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (m/z): 286,2 [M+H]⁺.

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

A una solución de **1.1a** (8,4 g; 51,8 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió K₂CO₃ (14,3 g; 104 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 horas. Luego, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (75 ml) y se filtró. Posteriormente, el filtrado se colocó en un baño de hielo-agua y se añadió **1.1.b** (14,79 g; 51,8 mmol). Después, se añadió TEA (14,43 ml; 104 mmol) a la solución anterior durante 30 minutos y la mezcla se agitó a ta durante 4 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió con TBME y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 0 a 60 % para proporcionar (±)-

1.1c (9,0 g, rendimiento de 77 %). Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral.

Condición de separación: Columna quiral AD; velocidad de flujo: 30 ml/min; disolvente: Heptano/EtOH = 50/50; 1263 psi de presión. Producto 1: tR 3,76 min; producto 2: tR 4,73 min. El producto 2 es el isómero deseado **1.1c** (3,0 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 (q, J=7,11 Hz, 2 H) 6,17 (s, 1 H). LCMS (m/z): 340,3 [M+H]⁺.

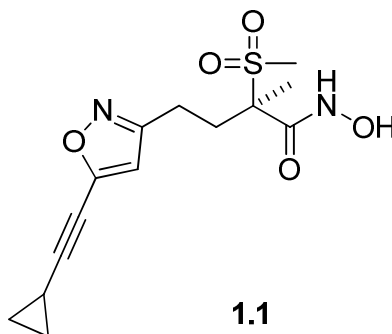
Paso 4. Síntesis de ácido (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanóico [1.1d]

Se añadió LiOH•H₂O (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 temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, el disolvente se retiró bajo presión reducida. El material restante se acidificó con solución acuosa de HCl 3.0 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el producto (1,1 g, rendimiento cuantitativo). El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (m/z): 312,3 [M+H]⁺.

Paso 5. Síntesis (2R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-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 añadió 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 luego a ta durante 18 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución sat. ac. de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano, 0 a 70 % para proporcionar 1,2 g de producto (rendimiento de 83 %). LCMS (m/z): 411,3 [M+H]⁺.

Paso 6. Síntesis de (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.1]



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 añadió HCl (0,731 ml; 4,0 M en dioxano; 2,92 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 hora. Luego, el disolvente se retiró bajo presión reducida. El material restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, acetona/heptano 0 a 60 %) para proporcionar 0,79 g de producto (rendimiento de 81 %). ¹H NMR (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*]⁺.

10 Método B

Síntesis alternativa de 1.1c

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

A una solución de 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo (50 g; 277 mmol) en DMF (277 ml) a 0 °C se añadió NaH (14,43 g; 60 %; 361 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 4-bromobut-1-eno (41,2 g; 305 mmol) durante 30 minutos. Luego, la mezcla se agitó a ta durante 18 horas. El disolvente se retiró al alto vacío. Se añadió TBME al residuo y después se inactivó con una solución sat. ac. de NH₄Cl. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con TBME. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 0 a 50 % para proporcionar el producto. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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 (q, *J*=7,14 Hz, 2 H) 4,92 - 5,14 (m, 2 H) 5,64 - 5,86 (m, 1 H)

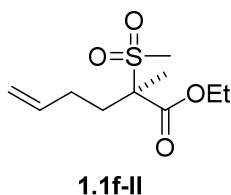
Paso 8. Separación de 1.1f para proporcionar 1.1f-I y 1.1f-II

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

Instrumentación	Unidad BAYCC50 SMB
Velocidad de flujo	Eluyente: 13,58 L/h

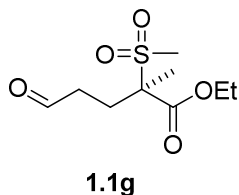
	Solución: 0,53 l/h Extracto: 11,2 l/h Refinado: 2,9 l/h Reciclado: 24,00 l/h
Fase móvil	Heptano: EtOH 80:20
Columna	Chiralpak AD 20 uM 8 x (100 x 50 mm)
Momento de cambio	71 seg
Temperatura	25 °C
Pico 1	5,5 min
Pico 2	8,9 min

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



5

Paso 9. Síntesis de (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-5-oxopentanoato de etilo [1.1g]



A una solución de **1.1f-II** (6 g; 25,6 mmol) en dioxano (128 ml) y agua (43 ml) se añadió 2,6-lutidina (5,49 g; 51,2 mmol) y OsO₄ (3,25 g; 4 % en agua; 0,512 mmol). Después de 30 minutos, la solución se colocó en un baño de agua con hielo y se añadió NaIO₄ (21,91 g; 102 mmol). Luego, la mezcla se agitó a ta durante 18 horas. Posteriormente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución ac. de HCl 1.0, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (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 (q, J=7,14 Hz, 2 H) 9,69 - 9,92 (m, 1 H)

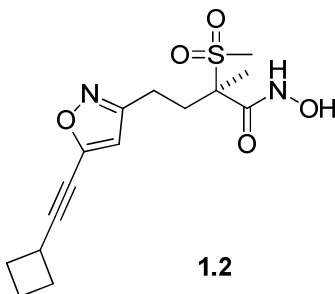
Paso 10. Síntesis de (F)-5-cloro-5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonil)pentanoato de etilo [1.1h]

Se añadió NaHCO₃ (2,4 g) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,0g; 28,2 mmol) en agua (26 ml). Después de agitar a ta durante 10 minutos, se añadió una solución de **1.1g** (6,0 g; 25 mmol) en EtOH (26 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 18 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El material restante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir 6,4 mg de producto. El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (m/z): 252,1 [M+H]⁺.

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

El compuesto **1.1c** se sintetizó a partir de **1.1h** siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 Pasos 2-3. La separación quiral en el paso 3 es innecesaria, ya que **1.1h** es enantioméricamente puro.

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



Paso 1: Síntesis de (yodoetinil)ciclobutano [1.2a]

n-BuLi (53,6 ml; 2,5M en hexano; 86 mmol) se añadió a una solución de 6-clorohex-1-ino (5,21 ml; 42,9 mmol) en THF (107 ml) a -78 °C y la solución resultante se agitó a ta durante 24 horas. A continuación, se añadió yodo (10,88 g; 42,9 mmol) y la solución se agitó a ta durante 3 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre TBME y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, heptano 100 %, para proporcionar 3,4 g de producto (rendimiento de 38 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,79 - 1,96 (m, 2 H) 2,08 - 2,31 (m, 4 H) 3,16 (m, 1 H)

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

Un matraz se cargó con piperidina (11 ml) y se degasificó. 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 solución sat. ac. de NH₄Cl, salmuera, y se concentró. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, heptano 100 %, para proporcionar 1,7 g de producto (rendimiento de 71 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,12 - 0,28 (m, 9 H); 1,92 (m, 2 H); 2,09 - 2,33 (m, 4 H); 3,06 (m, 1 H)

Paso 3. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonyl)pent-4-enoato de (R)-bencilo [1.2c]

5 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20-L, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-metanosulfonylpropanoato de bencilo (960 g; 3,96 mol; 1,00 equiv), CH₃CN (14,4 L) y Cs₂CO₃ (2585 g; 7,93 mol; 2,00 equiv). Luego se añadió 3-bromoprop-1-eno (667 g; 5,51 mmol; 1,40 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C en 30 minutos. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los
10 sólidos se separaron por filtración. Los sólidos se lavaron con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15) para proporcionar 860 g de producto (rendimiento de 77 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 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
15 (m/z): 283 [M+H]⁺.

El material fue separado mediante cromatografía de lecho móvil simulado:

Columna: CHIRALPAK AY-PREP

Disolvente: Heptano/EtOH 50/50

Flujo: 1,0 ml/min

20 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.

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

25 A una solución de **1.2c** (10g; 35,4 mmol) en THF (38 ml) a 0 °C se añadió BH₃•complejo THF (39,0 ml; 1,0 M solución en THF, 39,0 mmol) y la solución se agitó a ta durante 30 minutos. Luego, la solución se colocó en un baño de agua con hielo y H₂O₂ (10,85 ml, 30 % en agua, 177 mmol) se añadió durante 10 minutos mientras la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. Luego, se añadió una solución de la solución
30 acuosa de NaOH (35,4 ml; 1,0 N; 35,4 mmol) durante 5 minutos. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la solución se diluyó EtOAc. Se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 0 a 100 %) para proporcionar 7,2 g de producto (rendimiento de 67 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,13 -
35 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]⁺.

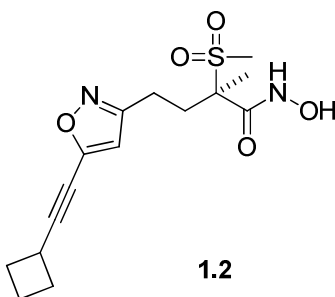
Paso 5. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonyl)-5-oxopentanoato de (R)-bencilo [1.2e]

A una solución de cloruro de oxalilo (2,62 ml; 30,0 mmol) en DCM (82 ml) a -78 °C se añadió DMSO (4,25 ml; 59,9 mmol). Después de 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 minutos. A continuación, se añadió TEA (13,92 ml; 100 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos antes de calentarla lentamente a 0 ° C. Después, la reacción se inactivó añadiendo solución sat. ac. de NH₄Cl. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 0 a 60 % para proporcionar 5,3 g de producto (rendimiento de 71 %). LCMS (m/z): 299,3 [M+H]⁺. ¹RMN H (400 MHz, CDCl₃) 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)

Paso 6. Síntesis de 5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonil)pentanoato de (R)-bencilo [1.2f]

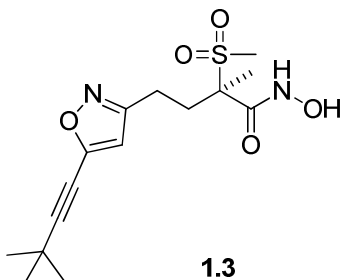
Se añadió NaHCO₃ (1,6 g; 19,5 mmol) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,36 g; 19,5 mmol) en agua (30,0 ml). Después de agitar a ta durante 10 minutos, se añadió una solución de **1.2d** (5,3 g; 17,7 mmol) en EtOH (30 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 18 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el material restante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (m/z): 314,5 [M+H]⁺.

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



El compuesto **1.2** se sintetizó a partir de **1.2b** y **1.2f** mediante el proceso del Ejemplo 1.1 pasos 2-6. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 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]⁺.

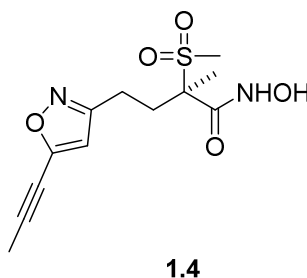
I.3. Síntesis de (R)-4-(5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.3]



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

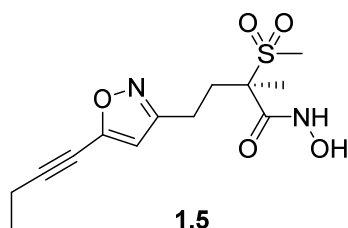
5 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1,31 (s, 9 H), 1,51 (s, 3 H), 1,84 - 2,10 (m, 1 H), 2,36 - 2,58 (m, 2 H), 2,67 - 2,80 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 6,76 (s, 1 H), 9,12 - 9,31 (m, 1 H), 10,89 - 11,04 (m, 1 H). LCMS (m/z): 343,3 [M+H]⁺.

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



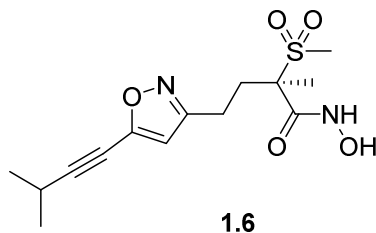
El compuesto **1.4** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 método B. El producto intermedio trimetil(penta-1,3-diin-1-il)silano se sintetizó tal como se describe en *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3111. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 1,49 (s, 3 H); 1,93 - 2,03 (m, 1 H); 2,15 (s, 3 H); 2,39 - 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]⁺.

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



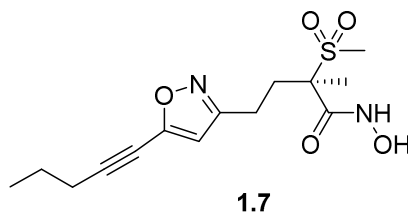
El compuesto **1.5** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** método B. El producto intermedio hexa-1,3-diin-1-iltrimetilsilano se sintetizó tal como se describe en *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3111. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1,20-1,24 (t, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 2,07-2,10 (m, 2 H) 2,44-2,52 (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]⁺.

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. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (br. s., 1 H). LCMS (m/z): 329,3 [M+H]⁺.

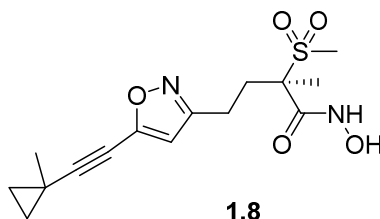
I.7. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-(pent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida [1.7]



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

^1H NMR (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **I.8. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-((1-metilciclopropil)etnil)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamida [1.8]**



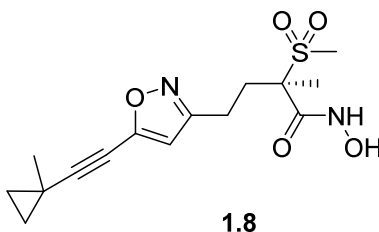
Paso 1: Síntesis de trimetil((1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)silano [1.8a]

A una solución de (ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano (600 mg; 3,70 mmol) en
 10 Et_2O (5 ml) se añadió gota a gota BuLi (1,479 ml; 3,70 mmol) a 0 °C, y la mezcla de
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego, se añadió sulfato de
 dimetilo (0,883 ml; 9,24 mmol) gota a gota a -10 °C, la solución resultante se agitó a 10 °C y
 luego a 20 °C durante 30 min cada proceso. La reacción se inactivó añadiendo solución sat.
 ac. de NH_4Cl , y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase
 15 acuosa se extrajo con éter dietílico (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron
 con solución de salmuera (10 ml) y H_2O (10 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El
 producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, heptano 100
 %, para proporcionar el producto. (470 mg, rendimiento de 72,1 %)

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

20 A trimetil((1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)silano (200 mg; 1,134 mmol) se añadió
 THF (1 ml), MeOH (0,5 ml), seguido por 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 Na_2SO_4 , se
 filtró, y la solución filtrada se usó inmediatamente en el siguiente paso.

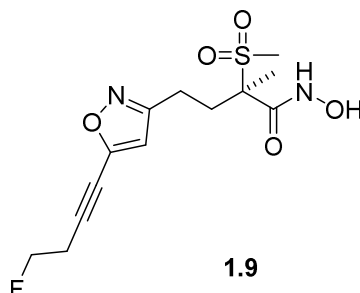
25 **Paso 3: Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-((1-metilciclopropil)etnil)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamida [1.8]**



El compuesto **1.8** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo ^{1.1} método B. ^1H
 NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 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 (br. s., 1 H). LCMS (m/z): 341,2 [M+H]⁺.

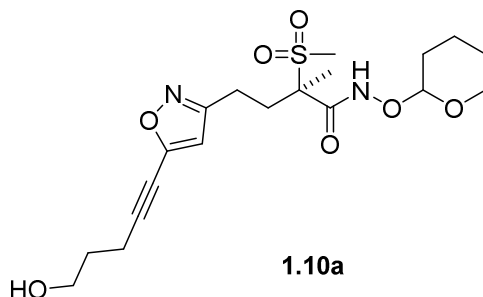
5 **I.9. Síntesis de (R)-4-(5-(5-fluorobut-1-in-1-il) isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.9]**



El compuesto 1.9 se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo 1.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

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

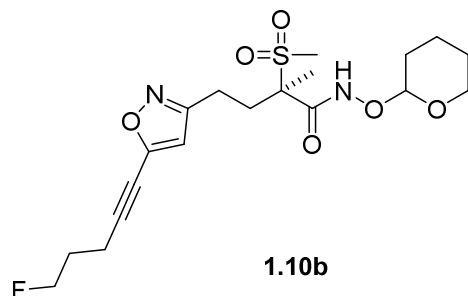
15 **Paso 1: Síntesis de (2R)-4-(5-(5-hidroxipent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida [1.10a]**



El compuesto **1.10a** se sintetizó a partir de pent-4-in-1-ol siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1.

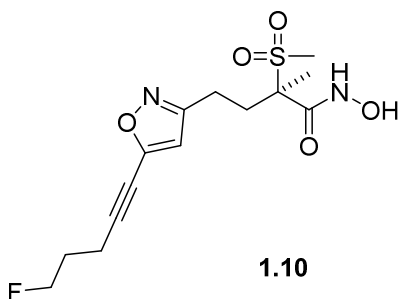
LCMS (m/z): 345,2 [M+H-THP]⁺.

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



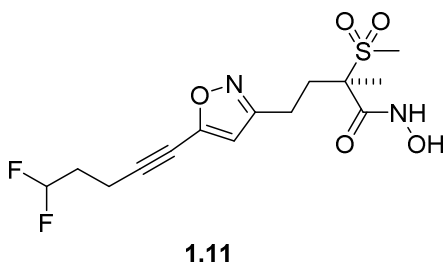
A una solución en agitación de **1.10a** (80 mg; 0,19 mmol) a 0 °C en DCM (2 ml) se añadió DAST (0,05 ml; 0,37 mmol). Una vez terminada la reacción (1,5 horas), la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano, 40 % a 10 %) para proporcionar el producto **1.10b** (11,5 mg; rendimiento de 14 %). LCMS (m/z): 347,2 [M–THP+H]⁺.

Paso 3. (R)-4-(5-(5-fluoropent-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-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 Paso 6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺.

I.11 Síntesis del compuesto 1.11



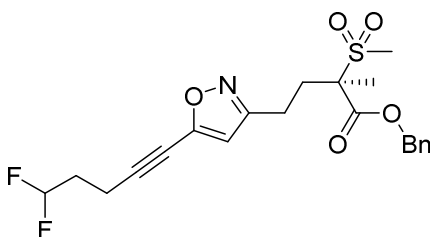
Paso 1: Síntesis de 4-(5-(5-hidroxipent-1-yn-1-yl)isoxazol-3-yl)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-bencilo [1.11a]

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

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

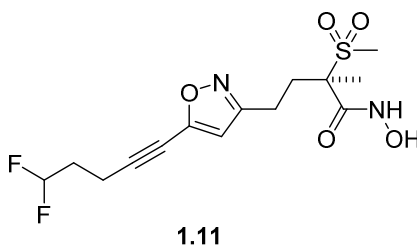
5 A una solución de **1.11a** (100 mg; 0,238 mmol) en DCM (0,9 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (0,200 ml; 1,14 mmol), seguida de una solución de Py·SO₃ (114 mg; 0,715 mmol) en DMSO (0,3 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y después se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se hizo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se
10 filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano, 40 % a 90 %) para proporcionar el producto (73 mg; rendimiento de 73,4 %). LCMS (m/z): 418,3 [M+H]⁺.

Paso 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]



15 A una solución de **1.11b** (73 mg; 0,175 mmol) en DCM (0,6 ml) se añadió DAST (0,069 ml; 0,525 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en
20 columna de gel de sílice (EtOAc/heptano, 10-70 %) para proporcionar el producto (67 mg, rendimiento de 87 %). LCMS (m/z): 440,3 [M+H]⁺.

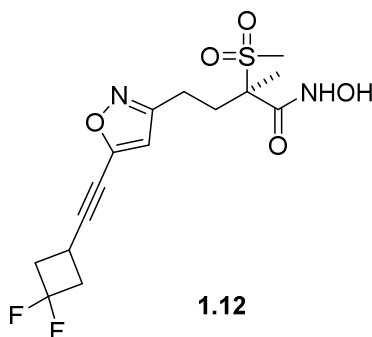
Paso 4: Síntesis de (R)-4-(5-(5,5-difluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.11]



25 El compuesto **1.11** se sintetizó a partir de **1.11c** siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 Pasos 4-6. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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]⁺.

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



Paso 1: Síntesis de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo [1.12a]

Una solución de LiAlH₄ en THF (77 ml; 1,0 M en THF; 1,1 equiv) se añadió gota a gota a una solución de 3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (17g; 69,6 mmol) en THF (139 ml) a 0 °C y la solución resultante se agitó a ta durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió en baño de agua helada y se inactivó mediante la adición de solución sat. ac. de Na₂SO₄ (10 ml). Después de agitar a ta durante 30 minutos, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

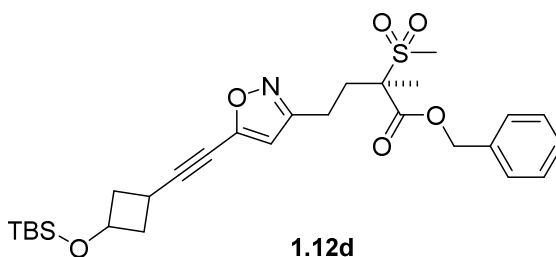
Paso 2. Síntesis de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carbaldehído [1.12b]

A una solución de cloruro de oxalilo (5,8 ml; 66,5 mmol; 1,2 equiv) en DCM (165 ml) a -78 °C se añadió DMSO (9,4 ml; 133 mmol; 2,4 equiv). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de 3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (12 g; 55,5 mmol) en DCM (20 ml) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. A continuación, se añadió TEA (23 ml; 100 mmol; 3,0 equiv) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos y luego se calentó lentamente a 0 °C. La reacción se inactivó añadiendo solución sat. ac. de NH₄Cl. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 0 a 20 % para proporcionar 5,2 g de producto (rendimiento de 44 %). ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) -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).

30 **Paso 3. Síntesis de tert-butil(3-etnilciclobutoxi)dimetilsilano [1.12c]**

A una solución de 3-((terc-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 añadió K₂CO₃ (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 y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 0 a 10 % para proporcionar 4,0 g de producto (rendimiento de 78 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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)

Paso 4. Síntesis de (R)-4-(5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo [1.12d]

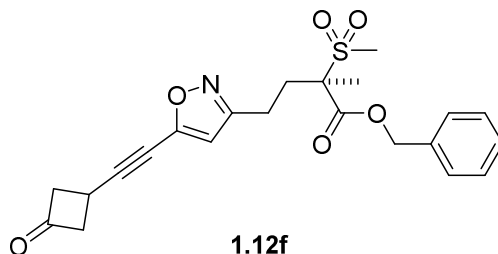


El compuesto **1.12d** se sintetizó a partir de **1.12c** siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 método B. LCMS (m/z): 347,4 [M+H]⁺.

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

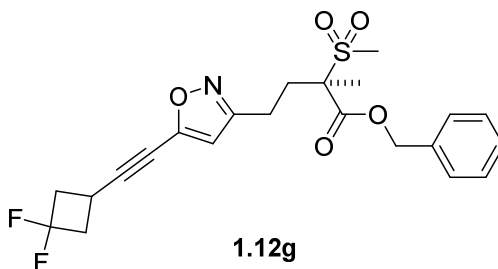
Solución TBAF (1,0 M en THF; 4,4 ml; 4,4 mmol, 1,5 equiv) se añadió a una solución de (R)-4-(5-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo (1,6 g; 2,93 mmol; 1,0 equiv) en THF (5,8 ml) a ta y la solución resultante se agitó a ta durante 30 minutos. Luego, la mezcla se cargó directamente en gel de sílice y se enjuagó con acetona/heptano 0 a 60 %, para proporcionar 0,86 g de producto (rendimiento de 68 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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]⁺.

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



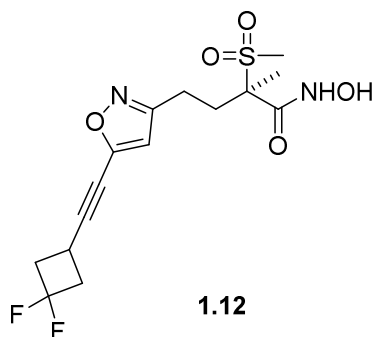
A una solución de (R)-4-(5-((3-hidroxiciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo (230 mg; 0,533 mmol; 1,0 equiv) en DCM (2,0 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (0,465 ml; 2,67 mmol; 5,0 equiv) y una solución de trióxido de azufre de piridina (255 mg; 1,6 mmol; 3,0 equiv) en DMSO (0,6 ml). Después de agitar a ta durante 30 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de solución sat. ac. de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, acetona/heptano 0 a 50 % para proporcionar 200 mg de producto (rendimiento de 87 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

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



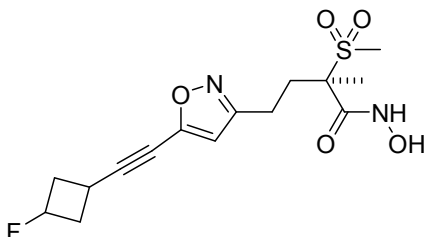
A una solución de (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-((3-oxociclobutil)etinil)isoxazol-3-il)butanoato de bencilo (170 mg; 0,396 mmol) en DCM (1,3 ml) a ta se añadió DAST (0,157 ml; 1,187 mmol; 3,0 equiv) y la solución resultante se agitó a ta durante 18 horas. La reacción se inactivó añadiendo solución sat. ac. de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, acetona/heptano 0 a 60 % para proporcionar 140 mg de producto (rendimiento de 78 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

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



El compuesto **1.12** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** pasos 4-6. ¹H NMR (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 [M+H]⁺.

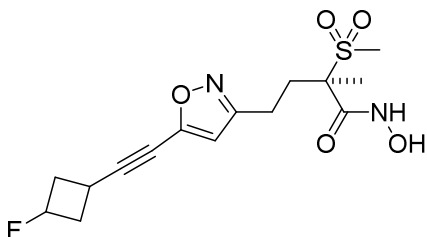
I.13. Síntesis de (R)-4-(5-((3-fluorociclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.13]



Paso 1: 4-(5-((3-fluorociclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-bencilo [1.13a]

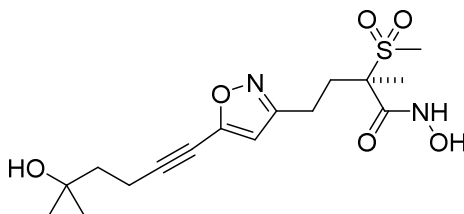
A una solución de **1.12e** (55 mg; 0,13 mmol) in DCM (1.2 ml) se añadió DeoxoFluor, 50 % en tolueno (0,11 ml; 0,26 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante una noche mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se añadió DeoxoFluor adicional, 50 % en tolueno (0,11 ml; 0,26 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se inactivó con etanol (0,149 ml; 2,55 mmol), seguido por tampón de fosfato con pH 7 acuoso, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para proporcionar 16 mg de producto (rendimiento de 29,0 %). LCMS (m/z): 434,3 [M+H]⁺.

Paso 2: (R)-4-(5-((3-fluorociclobutil)etinil)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** pasos 4-6. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): LCMS (m/z): 359,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.14. 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

Paso 1: Síntesis de 6-(trimetilsilil)hex-5-in-2-ona [1.14a]

A una solución agitada de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) dímero (0,919 g; 1,50 mmol) en benceno (150 ml) se añadió pirrolidina (0,496 ml; 6,00 mmol). Luego, 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 horas, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter dietílico/pentano, 0-50 %) para proporcionar 1,47 g de producto (rendimiento de 29,1 %). LCMS (m/z): 286,2 $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,62 - 2,73 (m, 2 H) 2,42 - 2,53 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 0,13 (s, 9 H).

Paso 2: Síntesis de 2-metil-6-(trimetilsilil)hex-5-in-2-ol [1.14b]

Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 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 hora. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir 1,61 g de producto (rendimiento de 100 %). El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (m/z): 185,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: Síntesis de 2-metilhex-5-in-2-ol [1.14c]

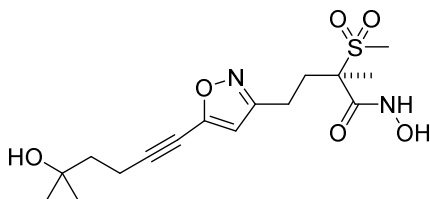
Una solución de **1.14b** (1,61 g; 8,73 mmol) en metanol (50 ml) se trató con carbonato de potasio (3,62 g; 26,2 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM (100 ml), se filtró y se concentró. El

material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice, heptano/EtOAc 0-60 %, para proporcionar el producto (0,64 g; rendimiento de 53 %). LCMS (m/z): 113,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

5 Paso 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 añadió (bromoetinizil)trimetilsilano (0,872 g; 4,92 mmol) y Cul (0,085 g; 0,448 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl y luego la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 50 %) para proporcionar 395 mg de producto (rendimiento de 42.4 %). LCMS (m/z): 209,2 [M+H]⁺.

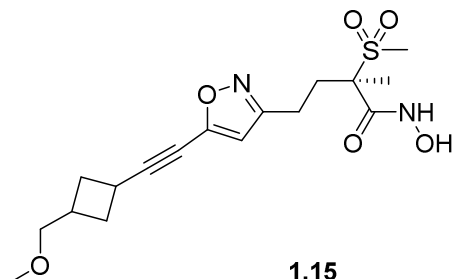
15 Paso 5: Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.14]



1.14

El compuesto **1.14** se sintetizó a partir de **1.14d** siguiendo el proceso del Ejemplo 1.1 método B. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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]⁺.

20 I.15. Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etinizil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.15]



1.15

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

25 A una solución de cloruro de oxalilo (5,25 ml; 60,0 mmol) en DCM (200 ml) a -78 °C se 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 luego se añadió TEA (27,9 ml, 200 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, a la mezcla de reacción se añadió agua y las capas separadas. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto (rendimiento cuantitativo). ¹H

5 NMR (400 MHz, CDCl₃): 3,14 - 3,32 (m, 3 H) 3,32 - 3,46 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H)

Paso 2: Síntesis de 3-(metoximetileno)ciclobutanocarboxilato de metilo [1.15b]

Una mezcla de bromuro de (metoximetil)tripfenilfosfano (16,02 g; 46,8 mmol) y THF (100 ml) se colocó en un baño de agua hielo y se añadió tert-butoxido de potasio (5,25 g; 46,8 mmol). Luego, la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C y 90 minutos a ta. La
10 mezcla se enfrió a 0 °C y 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (3 g; 23,41 mmol) se añadió como una solución en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después durante otras tres horas a 70 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice,
15 (EtOAc/heptano 0 a 80 %) para proporcionar 1,2 g de producto (rendimiento de 32,8 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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)

Paso 3: Síntesis de 3-formilciclobutanocarboxilato de metilo [1.15c]

A una solución de 3-(metoximetileno)ciclobutanocarboxilato de metilo (750 mg; 4,80
20 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TFA (0,740 ml; 9,60 mmol) y agua (2,2 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, (EtOAc/heptano 0 a 50 %) para proporcionar 640 mg de producto (rendimiento de 94 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,28 -
25 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)

Paso 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 añadió dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (1,107 ml; 7,20 mmol) y carbonato de potasio (1,244 mg; 9,00 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y
30 luego a ta durante 3 horas. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) para proporcionar 350 mg de producto (rendimiento de 56,3 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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)

35 **Paso 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 añadió LiAlH₄ (2,73 ml; 2,73 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C

durante 2 horas. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (0,45 ml) y 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 Na₂SO₄ y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el producto (290 mg, rendimiento de 96 %). El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 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 inactivó mediante la adición de agua (0,1 ml). Luego, la mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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)

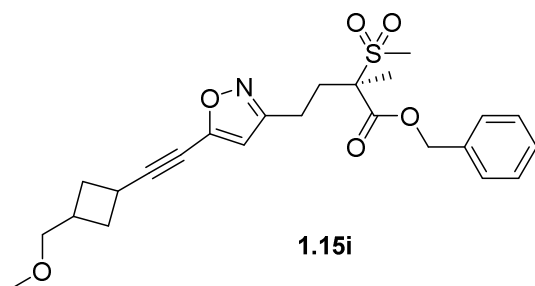
Paso 7: Síntesis de (3-(metoximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano [1,15 g]

A una solución de 1-etinil-3-(metoximetil)ciclobutano (226 mg; 1,8 mmol) en THF (0,3 ml) a 0 ° C se añadió CuI (34,7 mg; 0,18 mmol), piperidina (2 ml) y (yodoetinil)trimetilsilano (0,307 ml; 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, se añadió a la mezcla solución sat. ac. de NH₄Cl y TBME. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano, 0 a 10 %) para proporcionar 215 mg de producto (rendimiento de 53,6 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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 (br. s., 5 H)

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

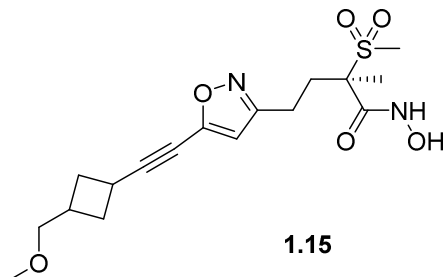
A una solución de ((3-(metoximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)trimetilsilano (215 mg; 0,976 mmol) en THF/MeOH (4,5 ml, 2/1) se añadió NaOH (5,0 M en agua; 0,585 ml; 2,93 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 145 mg de producto (rendimiento de 100 %). El material en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 9: Síntesis de 4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etinil)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 añadió NaClO₂ (0,5 M en agua; 2,57 ml; 1,276 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 horas. Luego, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano, 10 a 80 %) para proporcionar 81 mg de producto (rendimiento de 27,6 %). LC-MS (*m/z*): 460,3 [M+H]⁺.

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

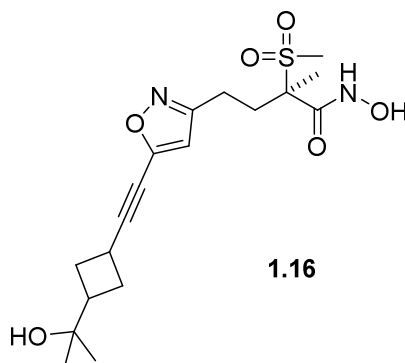


A una solución de 4-(5 ((3-(metoximetil)ciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de (*R*)-bencilo (80 mg; 0,174 mmol) en THF/MeOH (2,0 ml; 1/1) se añadió NH₂OH (50 % en agua; 0,460 ml) y NaOH (27,9 mg; 0,696 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se diluyó con DMSO (3,0 ml). La mezcla se colocó en un baño de agua con hielo y se neutralizó con 5,0 de solución ac. de N HCl. Luego se retiró el disolvente y el material restante se purificó en HPLC de fase inversa para proporcionar el producto como dos isómeros separados, **1.15-1** (5,0 mg; rendimiento de 7,10 %) y **1.15-2** (2 mg; rendimiento de 2,84 %).

1.15-1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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]⁺.

1.15-2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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]⁺.

I.16. Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.16]



Paso 1: Síntesis de 2-(3-(hidroximetil)ciclobutil)propan-2-ol [1.16a]

5 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 añadió bromuro de metilmagnesio (27,7 ml; solución 1,5 M; 41,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se colocó en baño de agua helada y se inactivó mediante la adición de solución sat. ac. de NH₄Cl y EtOAc. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano, 20 % a 100 %
10 para proporcionar 1,16 g de producto (rendimiento de 77 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

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

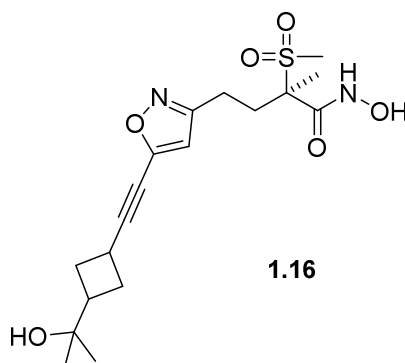
 A una solución de cloruro de oxalilo (0,84 ml; 9,6 mmol) en DCM (30 ml) a -78 °C se añadió DMSO (1,36 ml; 19,1 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de **1.6a** (1,15 g; 7,97 mmol) en DCM (10 ml) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. A continuación, se añadió Et³N (4,45 ml; 31,9 mmol) y la mezcla se
20 agitó a -78 °C durante 10 minutos y luego se calentó lentamente a 0 °C. Luego, se añadió a la mezcla solución sat. ac. de NH₄Cl. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 0 a 5 % para proporcionar 525 mg de producto (rendimiento de 46
25 %) como mezclas de isómeros cis/trans. ¹H NMR (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).

Paso 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 añadieron
30 reactivo de Ohira Bestmann (340 mg; 1,77 mmol) y carbonato de potasio (327 mg; 2,36

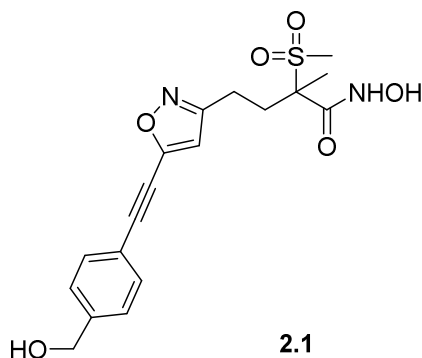
mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. Luego, a la mezcla de reacción se añadió agua y Et₂O. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et₂O. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 0 a 20 % para proporcionar 138 mg de producto (rendimiento de 85 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

Paso 4. Síntesis de (R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(2-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [1.16]



El compuesto **1.16** se sintetizó a partir de **1.16c** mediante el proceso del Ejemplo 1.1 método B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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]⁺.

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



Paso 1: Síntesis de buta-1,3-diin-1-iltrimetilsilano [2.1a]

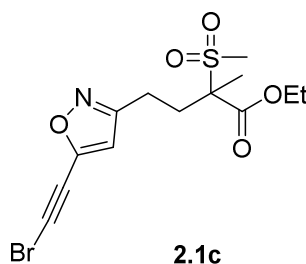
A una solución enfriada en baño de hielo de 1,4-bis (trimetilsilil)buta-1,3-diine (12,5 g; 64,3 mmol) en éter dietílico (400 ml) bajo una atmósfera inerte se canuló complejo de bromuro de metil-litio (1,5 M en éter; 100 ml; 150 mmol). La solución se agitó durante 3,5

horas a temperatura ambiente. La solución se enfrió en un baño de agua con hielo y se inactivó mediante la adición de metanol (6,06 ml; 150 mmol) gota a gota. La mezcla se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró parcialmente para proporcionar el producto **2.1a** (26 g de aproximadamente 23 % en peso de solución en éter). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,10 (s, 1 H); 0,20 (s, 9 H).

Paso 2. Síntesis de 4-(5-ethinilisoxazol-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 añadió la solución de éter en bruto **2.1a** (12 ml; 17 mmol). Luego, se añadió trietilamina (4,2 ml; 30 mmol) gota a gota durante 30 minutos, 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_2SO_4 y se concentraron. El material en bruto se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche, permitiendo que el grupo TMS se escindiera. Luego, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, heptano/EtOAc 20-70 % para proporcionar el producto **2.1b** (1,8 g; rendimiento de 41 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6,39 (s, 1 H) 4,28 (q, $J=7,16$ 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

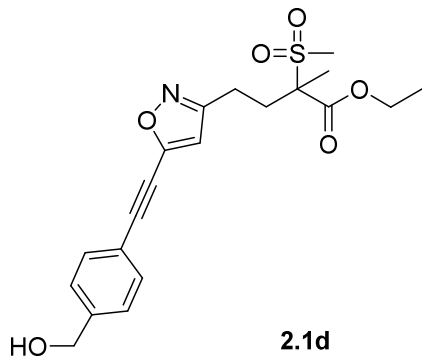
Paso 3. Síntesis de 4-(5-(bromoetinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo [2.1c]



Se añadió bromo (0,114 ml; 2,21 mmol) gota a gota a 3,0 M (1,67 ml; 5,01 mmol) de hidróxido de sodio acuoso enfriado un baño de hielo. Una solución pre-enfriada de **2.1b** (600 mg; 2,00 mmol) en THF (0,8 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min a 0 °C. La reacción se inactivó añadiendo cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 10-50 %) para proporcionar 575 mg de producto (rendimiento 76 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6,33 (s, 1 H) 4,28 (q, $J=7,14$ 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]⁺.

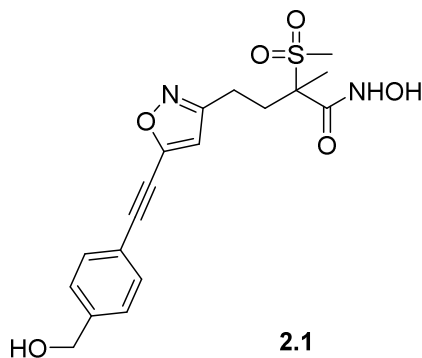
Paso 4. Síntesis de 4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo [2.1d]



5

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 2,0 M de carbonato sódico acuoso (0,555 ml; 1,11 mmol) se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)•CH₂Cl₂ (25,9 mg; 0,032 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en el microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, MeOH/DCM 0-8 %, para proporcionar el producto **2.1d** (40 mg; rendimiento de 31 %). LCMS (m/z): 406,1 [M+H]⁺.

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

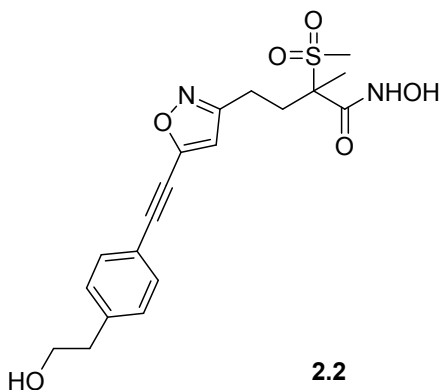


Hidróxido de sodio en polvo (19,7 mg; 0,493 mmol) se añadió a una mezcla de **2.1d** (40 mg; 0,099 mmol) e hidroxilamina (0,151 ml; 2,47 mmol) en 1:1 de THF: MeOH (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto **2.1** (9 mg, rendimiento de 20 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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),

20

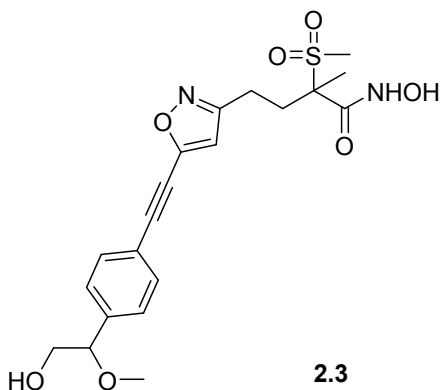
2,81 - 2,92 (m, 1 H), 2,61 - 2,76 (m, 2 H), 2,14 - 2,28 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H). LCMS (m/z): 393,3 [M+H]⁺.

5 **II.2 Síntesis de N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-etil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [2.2]**



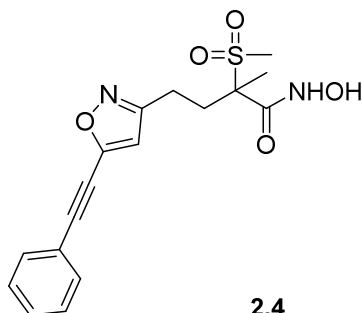
El compuesto **2.2** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo 2.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,30 - 7,35 (m, 2 H) 6,63 - 6,65 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 2 H) 3,05 - 3,09 (s, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 3 H) 2,59 - 2,76 (m, 2 H) 2,13 - 2,27 (m, 1 H) 1,62 - 1,68 (s, 3 H). LCMS (m/z): 407,3 [M+H]⁺.

II.3 Síntesis de N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etinil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [2.3]



15 El compuesto **2.3** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo 2.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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]⁺.

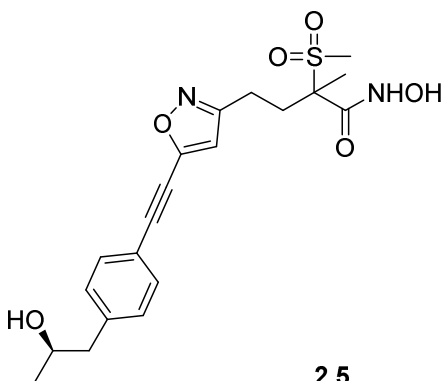
20 **II.4 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(feniletinil)isoxazol-3-il)butanamida [2.4]**



2.4

El compuesto **2.4** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo **2.1**. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



2.5

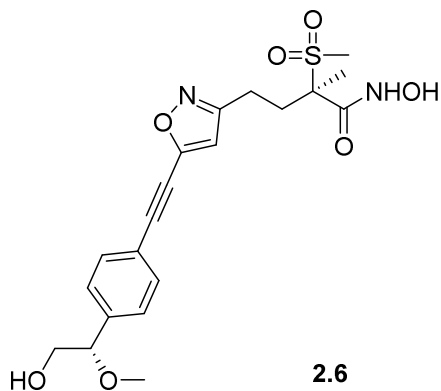
El compuesto **2.5** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo **2.1**. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 6,62 - 6,64 (m, 1 H) 3,92 - 4,03 (m, 1 H) 3,05 - 3,10 (s, 3 H) 2,59 - 2,91 (m, 5 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 1,60 - 1,68 (s, 3 H) 1,12 - 1,22 (m, 3 H). LCMS (m/z): 421,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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]

Paso 1: Síntesis de (R)-4-(5-ethinilisoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo [2.6a]

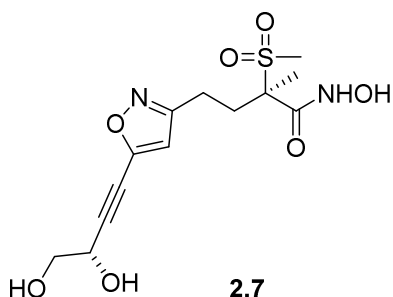
El compuesto **2.6a** se sintetizó a partir de **1.2f** y **2.1a** siguiendo el proceso del Ejemplo **1.1** pasos 2-3. LCMS (m/z): 362,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 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]



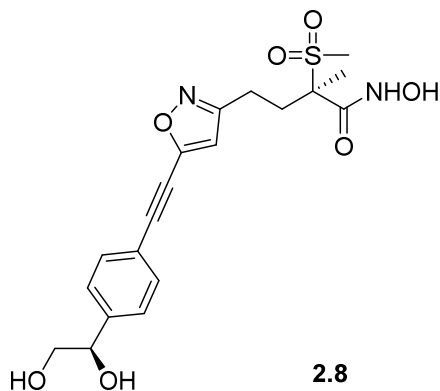
El compuesto **2.6** se sintetizó a partir de **2.6a** siguiendo el proceso del Ejemplo **2.1** pasos 3-4 y el Ejemplo **1.1** pasos 4-6. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,15 (d, $J=0,88$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H) 6,82 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 6,59 (d, $J=8,17$ Hz, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 4,04 (s, 1 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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]



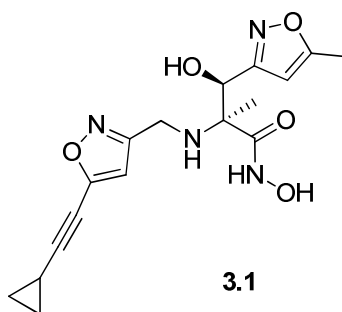
El compuesto **2.7** se preparó siguiendo el proceso del Ejemplo **2.6**. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,57 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 7,47 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 4,73 (d, $J=7,25$ Hz, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 3,57 - 3,68 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,84 (m, 1 H) 2,58 - 2,75 (m, 2 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 1,64 (s, 3 H). LCMS (m/z): 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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**. ^1H NMR 400 MHz, CD_3OD): 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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]



10 Paso 1: Síntesis de 5-(tributylestannil)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). TEA (6,41 g; 63.5 mmol; 5,0 equiv) se añadió gota a gota 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 de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-15 % EtOAc en Hexano) para proporcionar el producto (2,5 g; rendimiento de 45,7 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,82 (s, 1H), 4,46 (q, $J = 7,1$ 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).

20 Paso 2. Síntesis de 5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-carboxilato de etilo [3.1d]

Se disolvieron (yodoetinizil)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 $\text{PdCl}_2(\text{pPh}_3)_2$ (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 de sodio y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-25 % EtOAc/Hexano) para proporcionar el producto (4,02 g; rendimiento de 50 %). LCMS (m/z): 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

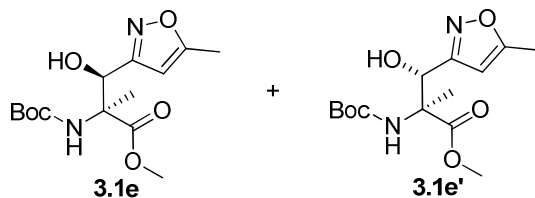
Paso 3. Synthesis of (5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metanol [3.1c]

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. Luego, borohidruro de sodio (1,52 g; 39,0 mmol; 2,0 equiv) se añadió en porciones. A continuación, 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 de sodio y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30-40 % EtOAc/Hexano) para proporcionar el producto (1,72 g; rendimiento de 65 %). LCMS (m/z): 163,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Paso 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. Periodinano de Dess-Martin (6,71 g; 15,0 mmol; 1,5 equiv) se añadió en porciones 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 de sodio: solución de tiosulfato de sodio (1:1) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-12 % EtOAc/Hexano) para proporcionar el producto (1,2 g; rendimiento de 68 %). LCMS (m/z): 162,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Paso 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 añadió lentamente butil-litio (74,4 ml; 119 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, y luego 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 otras 2 horas, y luego 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 otras 2 horas y después se calentó a -40 °C. La reacción se inactivó con solución saturada acuosa de NH₄Cl y luego 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 mediante cromatografía en columna de gel de sílice, (EtOAc/heptano, 0-30 %) para proporcionar (±)-**3.1e** (5,3 g; rendimiento de 31 %) y (±)-**3.1e'** (5,4 g; 17,18 mmol; rendimiento de 31,7 %). La fracción menos polar es los diastereómeros deseados (±)-**3.1e**.

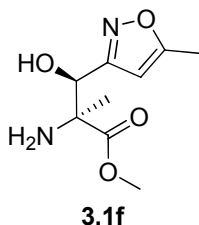
(±)-**3.1e**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6,03-6,14 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,78-5,89 (m, 1H), 5,31 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,40 (d, J=0,6 Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). LCMS (m/z): 315,3 [M+H]⁺.

El diastereómero (±)-**3.1e** se separó mediante SFC quiral para proporcionar dos enantiómeros: El 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 mediante SFC:

Columna quiral AD; velocidad de flujo 100ml/min; CO₂/EtOH=90/10; 293 bar.

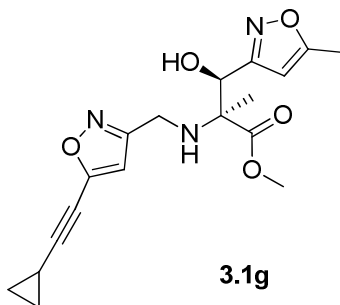
Paso 6. Síntesis de sal de HCl de 2-amino-3-hidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanoato de (2S, 3R) metilo [3.1f]



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

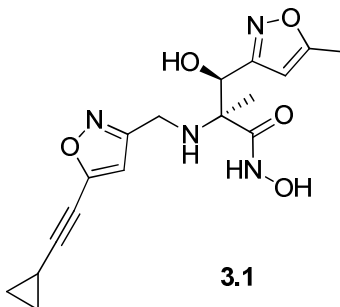
proporcionar **3.1f** como una sal de HCl (1,5 g; 5,74 mmol; rendimiento de 86 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) 8,72 (br. s., 3H), 7,05 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,00 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,62-3,80 (m, 3H), 2,39-2,43 (m, 3H), 1,34-1,57 (m, 3H). LCMS (m/z): 216,3 [M+H]⁺.

Paso 7. Síntesis de 2-(((5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanato de (2S,3R)-metilo [3.1j]



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. Después de 10 minutos, se añadió AcOH (0,230 ml; 4,01 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 horas. Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g; 5,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó añadiendo agua y solución sat. ac. de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano, 0 a 100 % para proporcionar 436 mg de producto (rendimiento de 60 %). LCMS (m/z): 360,4 [M+H]⁺.

Paso 8. 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]

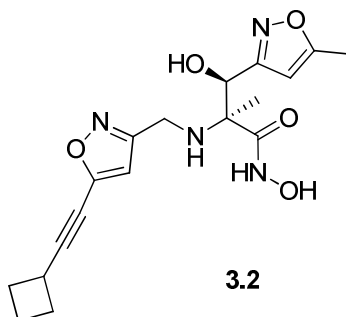


Una solución de hidroxilamina (50 % en agua; 5,662 mg; 86 mmol) e hidróxido de sodio (110 mg; 2,75 mmol) se añadieron a una solución de **3.1 g** (880 mg; 1,7 mmol) en MeOH, y la solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. Luego, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-50 % de MeCN en agua; 3,75

mm tampón acetato de amonio) para proporcionar 177 mg de producto (rendimiento de 27 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

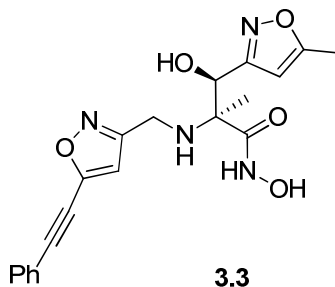
5

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 [3.1]



El compuesto 3.2 se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo 3.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

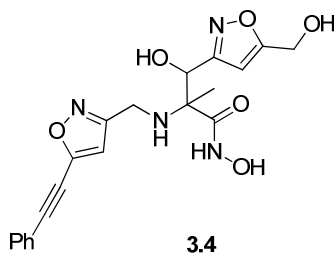
III.3 Síntesis de (2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida [3.3]



El compuesto 3.3 se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo 3.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 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 [M+H]⁺.

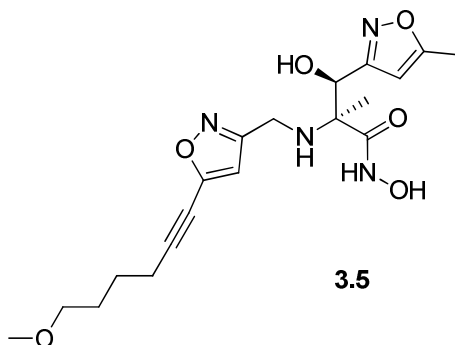
20

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]



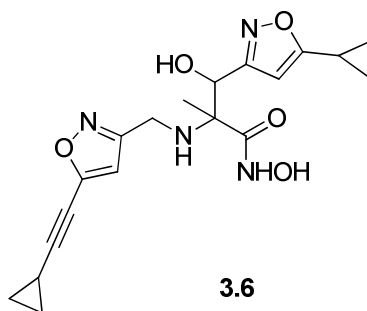
El compuesto 3.4 se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo 3.1. ¹H NMR (METHANOL-d₄) δ: 7,58-7,65 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 1,36 (s, 3H). LCMS (m/z): 413,2 [M+H]⁺.

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]



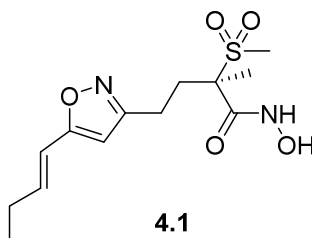
El compuesto 3.5 se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo 3.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,62 (s, 4H), 1,14 (s, 3H). LCMS (m/z): 407,6 [M+H]⁺.

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

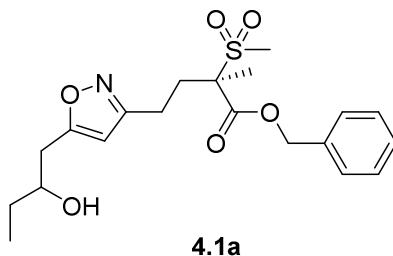


El compuesto 3.6 se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo 3.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6,66 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,10 (ddd, $J = 13,3, 8,4, 4,9$ Hz, 1H), 1,69 (ddd, $J = 13,2; 8,3; 5,1$ Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,08 – 0,93 (m, 4H), 0,90 –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

IV.1. Synthesis of (R,E)-4-(5-(but-1-en-1-yl)isoxazol-3-yl)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida [4.1]

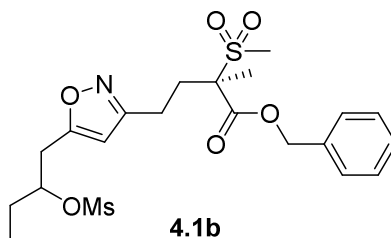


Paso 1: Síntesis de 4-(5-(2-hidroxibutil-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (2R)-bencilo [4.1a]



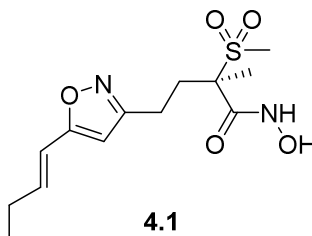
A una solución de hex-5-in-3-ol (125 mg; 1,276 mmol) y 5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonyl)pentanoato de (R,E)-bencilo (200 mg; 0,638 mmol) en DCM (5 ml) se añadió NaClO_2 (2,66 g; 1,276 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 5 a 80 %) para proporcionar 91 mg de producto (rendimiento 34,8 %). LCMS (m/z): 410,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



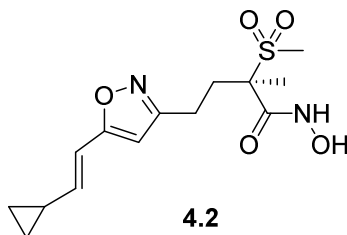
A una solución de 4-(5-(2-hidroxibutil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (2R) bencilo (92 mg; 0,225 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,021 ml, 0,270 mmol) y TEA (0,063 ml; 0,449 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se inactivó añadiendo agua. Se separaron las fases y la capa orgánica se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir 108 mg de producto (rendimiento de 99 %). El material en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (m/z): 488,3 [M+H]⁺.

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



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 añadieron NH₂OH (0,585 ml; 50 % en agua; 8,86 mmol) y NaOH (89 mg; 2,215 mmol). Después de agitar a ta durante 1 hora, la mezcla se diluyó con DMSO (1,5 ml) y el disolvente volátil se retiró al vacío. La mezcla se neutralizó con HCl 3N y después se filtró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 10 mg de producto (rendimiento de 13,98 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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 [M+H]⁺.

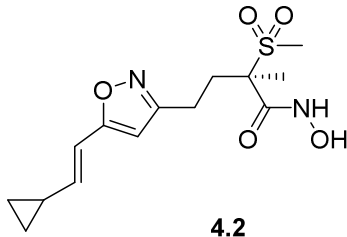
IV.2. Síntesis de (R,E)-4-(5-(2-ciclopropilvinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.2]



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

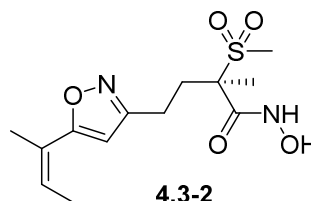
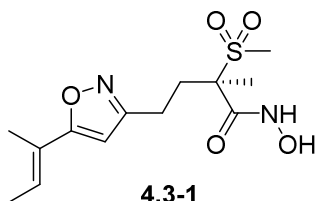
A una suspensión de bromuro de trifetil[3-(trimetilsilil)prop-2-en-1-il]fosfonio (1,4 g; 3,09 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (1,360 ml; 2,5 M en heptano, 3,40 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 45 min. Una solución de ciclopropanocarbaldéido (0,231 ml; 3,09 mmol) en THF (4,0 ml) se añadió lentamente y luego la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente volátil se retiró al vacío. El residuo se filtró a través de la columna de gel de sílice y se enjuagó con heptano. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 158 mg de producto (rendimiento de 31,1 %) como mezclas de isómeros *cis* y *trans*.

Paso 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** pasos 8-10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.

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]

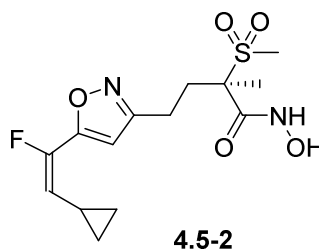
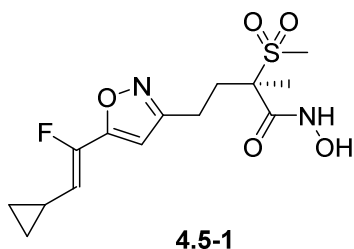


Los compuestos **4.3-1** y **4.3-2** se sintetizaron siguiendo el procedimiento del Ejemplo **4.1** a partir de 3-metilpent-1-in-3-ol disponible comercialmente. Los dos isómeros se separaron mediante HPLC de fase inversa.

4.3-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.3-2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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 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]



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

Una mezcla de ciclopropanocarbaldéhid (0,897 ml; 12 mmol), tribromofluorometano (1,648 ml; 16,80 mmol) y PPh_3 (6,29 g; 24,00 mmol) en THF (7 ml) en un vial para microondas de 20 ml (20 ml) se selló 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 retiró cuidadosamente al vacío para proporcionar el producto como una solución de color amarillo claro en THF. El producto es una mezcla de isómero trans/cis.

Paso 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 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,053 g; 0,076 mmol) se añadió etiniltrimetilsilano (0,476 g; 4,85 mmol) y Et_3N (2,71 ml; 21,21 mmol). La mezcla resultante se selló y se agitó a 25°C durante 16 horas. Luego, se retiró el disolvente volátil al vacío y se añadió DCM al residuo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

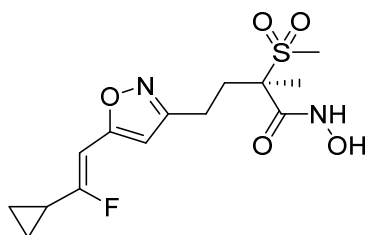
Paso 3. Síntesis de (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida y (R,E)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4,5-1] y [4,5-2]

El compuesto **4.5** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.15** pasos 8-10. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para producir los isómeros puros **4.5-1** y **4.5-2**.

4.5-1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.5-2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): 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 (br. s., 1 H). LCMS (m/z): 347,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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



4.7

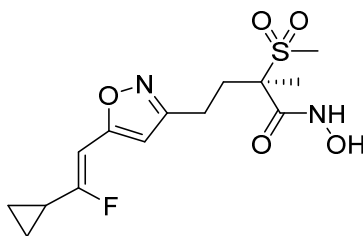
15 Paso 1: Síntesis de (Z)-(2-bromo-1-fluorovinil)ciclopropano [4.7a]

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 añadió etinilciclopropano (780 mg; 11,80 mmol). La mezcla resultante se selló y se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se añadió EtOAc al filtrado y la solución se filtró nuevamente. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 1,0 g de producto (rendimiento 51,4 %). El material en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0,72 - 0,84 (m, 4 H) 1,60 (d, J=18,29 Hz, 1 H) 5,16 - 5,43 (m, 1 H).

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

A una mezcla de Ph_3P (0,079 g; 0.303 mmol), CuI (0,058 g; 0.303 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,106 g; 0.152 mmol) se añadió acetronilo (8 ml), (Z)-(2-bromo-1-fluorovinil)ciclopropano (0,5 g; 3,03 mmol) y etiniltrimetilsilano (0,476 g; 4,85 mmol), seguido por Et_3N (1,356 ml; 10,61 mmol). La mezcla resultante se selló y se agitó a 70 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente volátil se retiró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con DCM como eluyente para proporcionar 0,552 g de producto (rendimiento del 100 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 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)

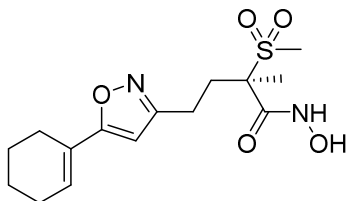
Paso 3. Síntesis de (R,Z)-4-(5-(2-ciclopropiletinil-2-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida [4.7]



4.7

El compuesto **4.7** se sintetizó siguiendo el proceso del Ejemplo **1.15** pasos 8-10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (br. s., 1 H). LCMS (m/z): 347,2 [M+H]⁺.

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



4.8

El compuesto **4.8** se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo **1.1** método B a partir de 1-etinylciclohex-1-eno. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): (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]⁺.

Actividad farmacéutica

Ensayo de inhibición de LpxC en P. aeruginosa

La proteína LpxC de *P. aeruginosa* se produjo de acuerdo con el método general de Hyland et al (ournal 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 LC-MS/MS para la cuantificación del producto LpxC fue desarrollado usando un sistema HPLC Agilent 1200 Capillary acoplado a un espectrómetro de masas 4000QTRAP de Applied Biosystems MDS Sciex. Ambos instrumentos se controlan mediante el software Analyst de Applied Biosystems MDS Sciex. El producto de reacción de LpxC (UDP-3-O-(R-3-hidroxiacil)-glucosamina) se produjo mediante hidrólisis de sustrato de LpxC catalizado por LpxC de

P.a. y se purificó usando cromatografía de fase inversa en una columna Phenomenex Luna C18 (2) columna de 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 LC-MS/MS. Brevemente, los compuestos se pre-incubaron con 1 nM de LpxC de *P. aeruginosa* durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron añadiendo 2 μ M de UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-GlcNAc. Las reacciones se llevaron a cabo en una placa de 384 pozos con un volumen total de 50 μ L en cada pozo, los cuales contenían 50 mM de fosfato de sodio pH 7,5 y Triton X-100 al 0,005 % durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después de inactivar con HOAc al 1,8 % (5 μ L de HOAc al 10 % se añadieron a cada pozo), se analizaron las mezclas de reacción a través del método LC-MS/MS y las áreas pico se transformaron en concentración de producto usando una curva de calibración del producto de LpxC. La actividad total (control de inhibición 0 %) se obtuvo a partir de reacciones sin inhibidores y control de inhibición del 100 % de fondo usando muestras inactivadas antes de comenzar la reacción. Para determinaciones IC₅₀, las áreas pico se convirtieron en porcentaje de inhibición en Microsoft Excel. Los valores de porcentaje de inhibición se trazaron versus la concentración del compuesto log usando XLfit. Los datos se ajustaron a la ecuación logística de cuatro parámetros usando el algoritmo de regresión no lineal en XLfit para producir los valores IC₅₀ y valores de colina y pendiente.

20 Cultivos y exámenes bacterianos

Se cultivaron aislamientos bacterianos a partir de cepas congeladas a -70 °C mediante dos pases de cultivo durante la noche a 35 °C en aire ambiente en agar sangre 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 de Cultivos de Tipo Americano (ATCC; Rockville, Md) y PAO1 se recibió del Dr. K. Poole.

Pruebas de sensibilidad

Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se determinaron usando el método de microdilución en caldo de conformidad con las directrices del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) (CLSI M100-S25, Estándares de Desempeño para Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana; Vigésimo Quinto Suplemento Informativo). En resumen, cultivos de bacterias frescas durante la noche se resuspendieron en solución salina estéril, se ajustaron a un estándar de turbidez de McFarland de 0,5 y después se diluyeron 2000 veces en Caldo II Mueller-Hinton Broth (MHB; Remel BBL) ajustado con cationes para proporcionar un inóculo final de aproximadamente 5×10^5 unidades formadoras de colonias (CFU)/ml. Se prepararon diluciones seriadas dobles de los compuestos en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 % con una concentración 100 veces la concentración más alta de

ensayo final; la serie de dilución resultante de los compuestos se diluyó a una razón de 1:10 con agua estéril. Diez µl de la serie de dilución del fármaco en DMSO al 10 % se transfirieron a pozos de microtitulación y 90 µl de suspensión bacteriana se inocularon en los pozos. Para probar la capacidad de los compuestos para potenciar la actividad de antibióticos conocidos, el ensayo se modificó de la siguiente manera: se añadieron antibióticos conocidos al inóculo bacteriano a razón de 1,1 veces la concentración de ensayo final, tal como se indica 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 e inspeccionadas visualmente para confirmar el pozo de criterio de valoración de CIM con el valor OD. La concentración más baja del compuesto que impidió el crecimiento visible se registró como la CIM. El desempeño del ensayo fue monitoreado sometiendo a prueba ciprofloxacina contra la cepa de control de calidad de laboratorio de acuerdo con las directrices del CLSI.

La actividad inhibidora LpxC para compuestos seleccionados de la invención en LpxC de *P. aeruginosa* se reportan en la Tabla A. Los ensayos de CIM para *P. aeruginosa*, *E. coli* y *A. baumannii* también se llevaron a cabo en presencia de concentraciones sub-inhibidoras de rifampicina para demostrar el potencial de sinergia con otros agentes antimicrobianos (véase la Tabla B).

Tabla A. Datos biológicos para los compuestos seleccionados de la invención.

Número compuesto	del	P.A. LpxC IC ₅₀ [µmol 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

Número del compuesto	P.A. LpxC IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
1.12	<0,001
1.13	N/A
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
4.3-2	
4.5-1	<0,001
4.5-2	
4.7	<0,001
4.8	<0,001

Tabla B. Sinergia y eficacia antibacteriana

Comp. No.	P.A. PAO1 NB52019 MIC (µg/ml)	E.C. ATCC 25922 MIC (µg/ml)	E.C. ATCC 29522 (+ 2 µg/ml RIF) MIC (µg/ml)	A.B. ATCC 19606 MIC (µg/ml)	A.B. ATCC 19606 (+ 2 µg/ml RIF) MIC (µg/ml)
1.1	0,25	2	≤ 0,06	> 64	0,125
1.2	0,125	2	≤ 0,06	> 64	≤ 0,06
1.3	0,25	8	2	> 64	0,25
1.4	0,25	4	≤ 0,06	> 64	2
1.5	0,25	4	≤ 0,06	> 64	≤ 0,06
1.6	0,5	4	0,125	> 64	0,125
1.7	0,25	2	≤ 0,06	> 64	0,125
1.8	0,25	8	0,25	> 64	≤ 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	≤ 0,06
1.13	0,5	16	0,25	> 64	≤ 0,06
1.14	8	> 64	16	> 64	≤ 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	≤ 0,06	> 64	2
2.2	0,25	0,25	≤ 0,06	> 64	0,5
2.3	0,5	1	0,125	> 64	4
2.4	0,5	0,5	≤ 0,06	64	≤ 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	≤ 0,06	> 64	≤ 0,06
3.2	1	1	0,5	> 64	≤ 0,06
3.3	0,25	≤ 0,06	0.06	64	≤ 0,06
3.4	0,5	1	≤ 0,06	> 64	0,125
3.5	16	16	2	32	1
3.6	4	2	0,5	64	0,125

Comp. No.	P.A. PAO1 NB52019 MIC (µg/ml)	E.C. ATCC 25922 MIC (µg/ml)	E.C. ATCC 29522 (+ 2 µg/ml RIF) MIC (µg/ml)	A.B. ATCC 19606 MIC (µg/ml)	A.B. ATCC 19606 (+ 2 µg/ml RIF) MIC (µg/ml)
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*

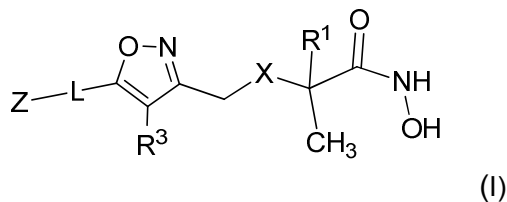
5

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando métodos de experimentación de rutina, muchos equivalentes a las modalidades y métodos específicos descritos en el presente documento. Dichos equivalentes hacen parte del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10

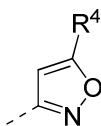
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

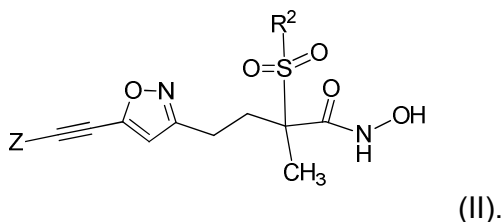


- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
X es -NH-, y R¹ es -CH(OH)-Y;
o
X es -CH₂-, y R¹ es -CH(OH)-Y o -SO₂R² donde R² es C₁-C₃ alquilo;
R³ es H o halo;
- 10 Y se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como miembros del anillo, fenilo y alquilo C₁₋₃, y cada Y está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁴;
cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆, donde el alquilo C₁₋₃ y el cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno opcionalmente
- 15 sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halo, CN y -OH;
L es -C≡C- o -CR⁵=CR⁵-;
R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre H, halo y metilo;
- y
Z se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, piridinilo y fenilo, cada uno
- 20 de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN y alquilo C₁₋₄, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C₁₋₃;
- o, cuando L es -CR⁵=CR⁵-, Z junto con uno de los grupos R⁵ y cualesquiera átomos
- 25 que conectan Z con el grupo R⁵ pueden formar un grupo cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN y alquilo C₁₋₄, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C₁₋₃.
- 30
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es -CH(OH)-Y.

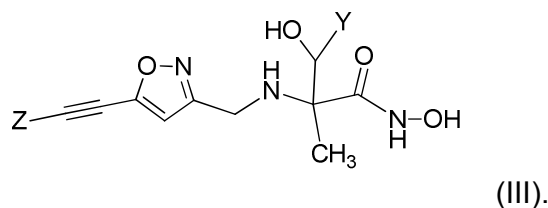
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es $-\text{SO}_2R^2$.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es $-\text{CH}_2-$.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X es $-\text{NH}-$.
6. El compuesto de la reivindicación 2, 4 o 5, en el que Y es isoxazol, opcionalmente sustituido con uno o dos R^4 .
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Y es



8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Z es fenilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN y alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C_{1-3} .
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Z es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_3-C_6 , y Z está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN y alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, amino, halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C_{1-3} .
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde L es $-\text{C}\equiv\text{C}-$.
11. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es de Fórmula (II):



12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto es de Fórmula (III):



5

13. Una composición farmacéutica, que comprende:
un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y
un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

15 15. La composición de combinación farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el
segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ampicilina,
piperacilina, penicilina G, ticarcilina, imipenem, meropenem, azitromicina, eritromicina,
aztreonam, cefepima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacina, levofloxacino,
clindamicina, doxiciclina, gentamicina, amikacina, tobramicina, tetraciclina, tigeciclina,
20 rifampicina, vancomicina y polimixina.

16. Un método para inhibir una enzima desacetilasa en una bacteria Gram negativa, que
comprende poner en contacto las bacterias Gram negativas con el compuesto según las
reivindicaciones 1 a 12.

25

17. Un método para tratar a un sujeto con una infección causada por bacterias Gram
negativas, que comprende:
administrar al sujeto que lo necesita una cantidad efectiva antibacterianamente del
compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

30

18. El método de la reivindicación 17, en el que la infección causada por
bacterias Gram negativas es una infección que comprende al menos una bacteria

seleccionada del grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa* y otras *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y otras *Burkholderia* spp., *Alcaligenes xilosoxidans*, *Acinetobacter* spp., *Achromobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Moraxella* spp.,
5 *Bacteroides* spp., *Francisella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Mannheimia haemolyticus*, *Pastuerella* spp., *Providencia* spp., *Vibrio* spp., *Salmonella* spp., *Bordetella* spp., *Borrelia* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Citrobacter* spp., *Cedecea* spp., *Serratia* spp., *Campilobacter* spp., *Yersinia* spp., *Fusobacterium* spp. y *Neisseria* spp.

10

19. El método de la reivindicación 18, en el que la bacteria es una Enterobacteriaceae que se selecciona entre las especies Pseudomonadales y Enterobacteriaceae, las cuales se seleccionan del grupo que consiste en *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,
15 *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, especies *Yersina* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

20. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

20

21. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección causada por bacterias Gram negativas.

25

22. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección causada por bacterias Gram negativas, en el que infección bacteriana se selecciona entre las especies Pseudomonadales y Enterobacteriaceae, las cuales se seleccionan del grupo que consiste en *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*,
30 *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, especies *Yersina* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

35

23. Uso del compuesto según las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de una infección causada por bacterias Gram negativas en un sujeto, en el que infección bacteriana se selecciona entre las especies Pseudomonadales y Enterobacteriaceae, las cuales se seleccionan del grupo que consiste en *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*,

Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Providencia, Morganella, Cedecea, especies *Yersina* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

- 5 24. El uso de la reivindicación 23, en el que la infección bacteriana proviene de las especies *Pseudomonadales* y *Enterobacteriaceae*, las cuales se seleccionan del grupo que consiste en *Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas, Burkholderia, Serratia, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Providencia, Morganella, Cedecea*, especies *Yersina* y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.
- 10 25. El método de la reivindicación 17, en el que el compuesto de Fórmula (I) se usa en combinación con un inmunomodulador.

15

20

25

30

RESUMEN

Esta invención se refiere en general a compuestos de Fórmula I tal como se describen en el presente documento y composiciones que contienen dichos compuestos, así como métodos de uso de dichos compuestos para tratar infecciones bacterianas. En
5 ciertos aspectos, la invención proporciona métodos y composiciones que comprenden estos compuestos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas.

