

ANÁLOGOS DE RIFABUTINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos para el tratamiento, mejora y/o prevención de enfermedades. En algunas modalidades, la enfermedad es una infección, preferentemente una infección bacteriana. En algunas modalidades, la bacteria pertenece al género o especie *Acinetobacter* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Hemophilus* spp., *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp., *Neisseria* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacillus* spp., *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus* spp., *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis* y/o *Toxoplasma gondii*.

En algunas modalidades, la infección es provocada por *A. baumannii*, y/o *S. aureus* y/o un género de *Mycobacteria* no tuberculosas (NTM), preferentemente *M. abscessus*.

TÉCNICA RELACIONADA

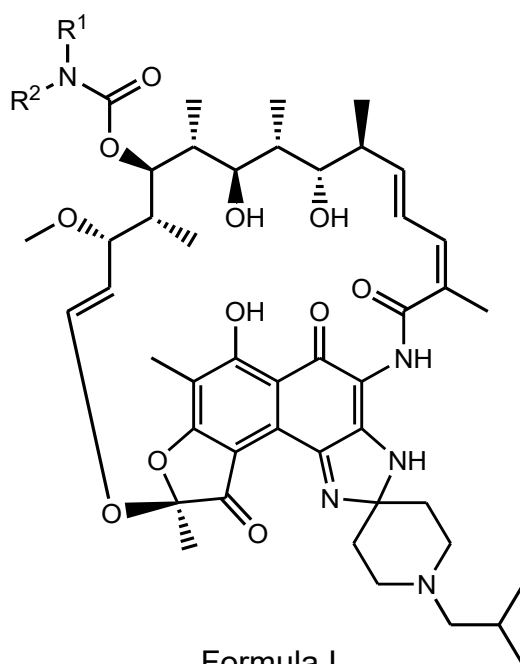
Las rifamicinas, tales como la rifabutina, son antibióticos conocidos con actividad contra un amplio espectro de patógenos tales como *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Hemophilus* spp., *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp. (micobacterias tuberculosas y no tuberculosas), *Neisseria* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacillus* spp., *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus* spp., *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis* y *Toxoplasma gondii* (Kunin, *Clin. Infect. Dis.*, 1996; Farr y Mandell, *Med. Clin. North. Am.*, 1982; Thornsberry y otros, *Rev. Infect. Dis.*, 1983; Hoover y otros, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1993; Kerry y otros, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1975).

Se ha demostrado recientemente que la rifabutina tiene actividad *in vitro* e *in vivo* contra *Mycobacterium abscessus* (Aziz y otros, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017; Dick y otros, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020) y *Acinetobacter baumannii* (Luna y otros, *Nat. Microbiol.*, 2020; Trebosc y otros, *Drug Discov. Today*, 2021; Trebosc y otros, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020). Sin embargo, aún existe la necesidad de rifamicinas más efectivas para el tratamiento de infecciones bacterianas tales como infecciones por *M. abscessus* y *A. baumannii*.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal,

tautómero, solvato, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros y -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -CN, -alcoxi C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₆-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₆-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆ o -alquilenos C₁-C₆-OH;

R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₆.

tautómero, solvato, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable de este:



R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros y -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

opcionalmente con uno o más R^4 ;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -

cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquileo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquileo C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye
5 opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquileo C₁-C₆-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquileo C₁-C₆-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquileo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -
10 alquileo C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquileo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆ o -alquileo C₁-C₆-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆, -
15 cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₆.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente descripción o una sal
20 farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades preferidas, la composición farmacéutica es efectiva para tratar una enfermedad, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana. En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter*, *Staphylococcus* y/o *Mycobacteria*. En algunas
25 modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a la especie *A. baumannii*, y/o *S. aureus* y/o un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En algunas modalidades, la infección es
30 provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter* y/o *Staphylococcus*, preferentemente *A. baumannii* y/o *S. aureus*.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente descripción para usar

como un medicamento.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente descripción para usar en un método para tratar una enfermedad, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana en un sujeto. En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter*, *Staphylococcus* y/o *Mycobacteria*. En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a la especie *A. baumannii*, y/o *S. aureus* y/o un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En algunas modalidades, la infección es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter* y/o *Staphylococcus*, preferentemente *A. baumannii* y/o *S. aureus*.

En un aspecto, la presente invención proporciona un uso de un compuesto o composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana. En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter*, *Staphylococcus* y/o *Mycobacteria*. En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a la especie *A. baumannii*, y/o *S. aureus* y/o un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En algunas modalidades, la infección es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter* y/o *Staphylococcus*, preferentemente *A. baumannii* y/o *S. aureus*.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter*, *Staphylococcus* y/o *Mycobacteria*. En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más

bacterias que pertenecen a la especie *A. baumannii*, y/o *S. aureus* y/o un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En algunas modalidades, la infección es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter* y/o *Staphylococcus*, preferentemente *A. baumannii* y/o *S. aureus*.

La presente invención proporciona análogos de rifabutina que están modificados en la posición C25 y composiciones farmacéuticas de estos. Los compuestos de la invención exhiben una amplia actividad antibacteriana contra una amplia serie de especies bacterianas y, por lo tanto, mantienen la amplia actividad antibacteriana característica de la clase de antibióticos de rifamicina. Las características y ventajas adicionales de la presente tecnología serán evidentes para un experto en la técnica al leer la Descripción detallada, más abajo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona análogos de rifabutina que son efectivos en el tratamiento de infecciones bacterianas, preferentemente infecciones bacterianas provocadas por una o más bacterias que pertenecen a un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*.

Los detalles de la tecnología se exponen en la descripción adjunta más abajo. Aunque métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica o prueba de la presente tecnología, ahora se describen métodos y materiales ilustrativos. Otros elementos, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos científicos y técnicos usados en la presente descripción tienen los mismos significados que los que se entienden comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Los artículos “un” y “uno” se usan en esta descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. A manera de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

El término “y/o” se usa en esta descripción para significar “y” u “o” a menos que se

indique de cualquier otra manera.

Se entiende que el término “opcionalmente sustituido” significa que un resto químico dado (por ejemplo, un grupo alquilo) puede (pero no está obligado a) unirse a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que se sustituye opcionalmente puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (es decir, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes de hidrógeno. Por ejemplo, puede, en cualquier punto a lo largo de la cadena, unirse a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o cualquier otro sustituyente descrito en la presente descripción. Por lo tanto, el término “opcionalmente sustituido” significa que un resto químico dado tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no necesariamente tiene otros grupos funcionales adicionales.

El término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo C₁-C₆ contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilos C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, isopentilo y neopentilo.

Los términos “alquilenos” o “alquilenilos”, como se usan en la presente, se refieren a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada birradical derivada de alquilo, como se define en la presente descripción, en donde un hidrógeno de dicho alquilo se escinde generando el segundo radical de dicho alquilenos. Los ejemplos de alquilenos son, a modo de ilustración, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂- o -CH(CH₂CH₃)-.

“Alcoxi C₁-C₆”, como se usa en la presente, se refiere a un -O-hidrocarburo C₁-C₆ saturado de cadena lineal o ramificada que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi lineal o ramificado, hexiloxi lineal o ramificado, heptiloxi lineal o ramificado u octiloxi lineal o ramificado. Preferentemente, alcoxi C₁-C₆ es alcoxi C₁-C₄. Un grupo “alcoxi C₁-C₆” también puede representarse como “-O-alquilo C₁-C₆”.

El término “cicloalquilo” significa anillos de carbono saturados monocíclicos o bicíclicos que contienen 3-10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, octahidro-1H-indeno y decalina.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburos cíclicos y aromáticos que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, que incluyen grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo o naftilo. Un grupo arilo C₆-C₁₀ contiene entre 6 y 10 átomos de carbono. Cuando contienen dos

anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden fusionarse (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, -H, OH o halógeno. Los sustituyentes (por ejemplo, grupos alquilo) pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos.

A menos que se defina específicamente de cualquier otra manera, “heteroarilo” significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 15 átomos de anillo que contienen uno o más heteroátomos del anillo seleccionados de N, S, P y O, los átomos de anillo restantes son C, y en donde cada anillo del grupo heteroarilo comprende electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los átomos del anillo. Preferentemente, el heteroátomo se selecciona de N, S y O, con mayor preferencia N y O. Preferentemente, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros que contiene entre 5 y 10 átomos de anillo. El radical aromático se sustituye opcionalmente independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente descripción. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, quinolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, 1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, benzofurano, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, benzooxazolilo, benzisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo [1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, y tieno[2,3-b]pirrolilo.

Los términos “heterociclilo” o “heterocicloalquilo” o “heterociclo” se refieren a anillos saturados o parcialmente saturados monocíclicos o policíclicos de 3 a 15 miembros que contienen carbono y heteroátomos tomados de O, N y S (preferentemente O y N) y en donde al menos un anillo no comprende electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el

carbono del anillo o heteroátomos. Un grupo heterocicloalquilo de 3-10 miembros contiene entre 3 y 10 átomos.

Los anillos heterociclilos incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, azetadinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, [1,4]diazepano, [1,2]diazepano, decahidro-[1,6]naftiridina diazepinilo, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirrol[3,2-c]piridinilo y 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo.

Un anillo heterociclilo o heterocicloalquilo también puede fusionarse o formar un puente, por ejemplo, puede ser un anillo bicíclico o tricíclico. Además, cuando contienen dos o más anillos fusionados, los grupos heterocicloalquilos definidos en la presente descripción pueden tener un anillo saturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo aromático y/o heteroaromático. Los sistemas de anillo ilustrativos de tales grupos heterociclo-arilo o heterociclo-heteroarilo incluyen indolinilo, indolinona, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol, y 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pirazina.

Un anillo heterociclilo o heterocicloalquilo también puede ser un heterociclo espirocíclico o espiroheterociclo. Como se usa en la presente, se entiende que un heterociclo espirocíclico o espiroheterociclo significa un sistema de anillo bicíclico o multicíclico en el que al menos dos anillos se conectan a través de un solo átomo, y en donde al menos uno de los anillos es un heterociclo (por ejemplo, al menos uno de los anillos es, por ejemplo, furanilo, morfolinilo o piperadinilo). Uno o ambos de los anillos en un espiroheterociclo pueden fusionarse con uno o más anillos carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos o heteroaromáticos adicionales para formar, por ejemplo, un sistema de anillo tricíclico en el que dos de los anillos se conectan a través de un solo átomo. Los heterociclos espirocíclicos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano, 2,9-diaza-espiro[5.5]undecano, 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano, 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undecano y 5-oxa-2,8-diaza-espiro[3.5]nonano.

Como se usa en la presente, el término “halo” o “halógeno” significa flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término “oxo” se refiere a un grupo funcional carbonilo que compone un átomo de carbono doblemente unido a un átomo de oxígeno. Puede abreviarse en la presente descripción

como “oxo”, como C(O) o como C=O.

El término “CN” se refiere al grupo ciano, también conocido como grupo nitrilo.

La invención incluye además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto descrito y un portador farmacéuticamente aceptable. Las “sales farmacéuticamente aceptables” representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, setionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiyoduro y valerato.

El término “estereoisómeros” se refiere al conjunto de compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y comparten la misma conectividad de enlace entre esos átomos, pero que difieren en la estructura tridimensional. El término “estereoisómero” se refiere a cualquier miembro de este conjunto de compuestos.

El término “diastereómeros” se refiere al conjunto de estereoisómeros que no pueden hacerse superponibles mediante la rotación alrededor de enlaces simples. Por ejemplo, enlaces dobles cis y trans, sustitución *endo* y *exo* en sistemas de anillo bicíclicos, y compuestos que contienen múltiples centros estereogénicos con diferentes configuraciones relativas se consideran diastereómeros. El término “diastereómero” se refiere a cualquier miembro de este conjunto de compuestos. En algunos ejemplos presentados, la ruta sintética puede producir un único diastereómero o una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, estos diastereómeros se separaron y en otros casos se usa un enlace ondulado para indicar el elemento estructural cuando la configuración es variable.

El término “enantiómeros” se refiere a un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término “enantiómero” se refiere a un único miembro de este par de estereoisómeros. El término “racémico” se refiere a una mezcla 1:1 de un par de

enantiómeros.

El término “tautómeros” se refiere a un conjunto de compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, pero que difieren en la conectividad de los enlaces y están en equilibrio entre sí. Un “tautómero” es un único miembro de este conjunto de compuestos.

5 Típicamente, se dibuja un único tautómero, pero se entiende que esta estructura única pretende representar todos los tautómeros posibles que podrían existir. Los ejemplos incluyen el tautomerismo enol-cetona. Cuando se dibuja una cetona, se entiende que tanto las formas de enol como de cetona son parte de la presente descripción.

El término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por
10 un soluto y un solvente. Tales solventes, para el propósito de la invención, pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en donde el agua es la molécula de solvente se denominan típicamente “hidratos”. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como también composiciones que contienen
15 cantidades variables de agua.

Una “cantidad efectiva” cuando se usa en relación con un compuesto es una cantidad efectiva para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto como se describe en la presente descripción.

El término “portador”, como se usa en esta descripción, abarca portadores, excipientes
20 y diluyentes y significa un material, composición o vehículo, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, involucrado en portar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo de un sujeto.

El término “tratar” con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar al menos un síntoma
25 del trastorno del sujeto. El tratamiento incluye curar, mejorar o al menos mejorar parcialmente el trastorno.

El término “trastorno” se usa en esta descripción para significar, y se usa indistintamente con, los términos enfermedad, afección o dolencia, a menos que se indique de otra forma.

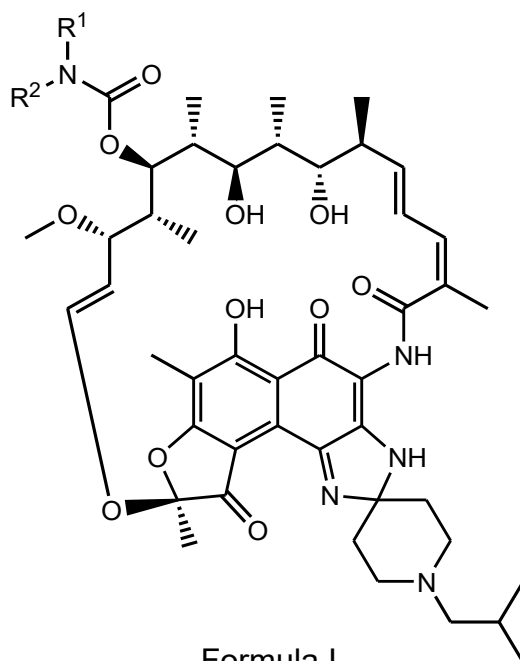
El término “administra”, “administrar”, o “administración” como se usa en esta
30 descripción se refiere a administrar directamente un compuesto descrito o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito o una composición a un sujeto, o administrar un derivado o análogo del profármaco del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente

de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

Un “paciente” o “sujeto” es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobayo, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o rhesus.

5 Compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal, tautómero, solvato, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable de este:



Formula I

en donde:

- 10 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros y -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o
- 15

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

- 20 R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -CN, -alcoxi C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -

alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₆;

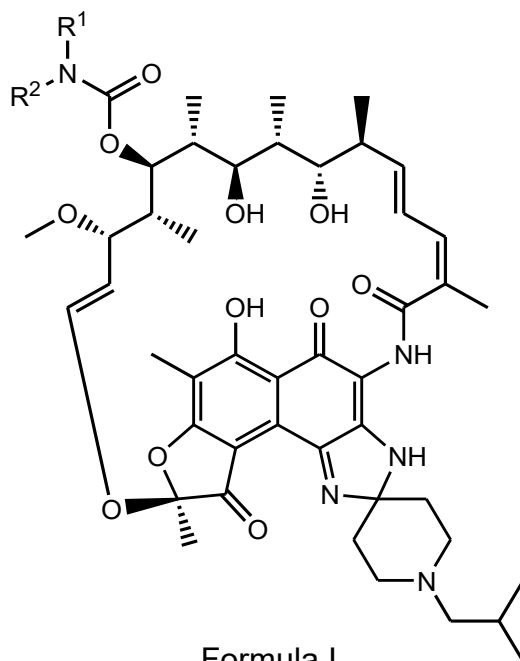
5 R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₆-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₆-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆ o -alquilenos C₁-C₆-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

15 R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₆.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal, tautómero, solvato, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable de este:



Formula I

en donde:

20 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀,

heteroarilo de 5 a 10 miembros y -alquileo C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

5 R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

10 R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquileo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquileo C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₆;

15 R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquileo C₁-C₆-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquileo C₁-C₆-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquileo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquileo C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquileo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

20 R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆ o -alquileo C₁-C₆-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₆.

25 En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, alquileo C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquileo C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquileo C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros y -alquileo C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

30 R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -CN, -Oalquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₆-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₆-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆ o -alquilenos C₁-C₆-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₆-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₆-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆ o -alquilenos C₁-C₆-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, y -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 15 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₄-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₄-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄ o -alquilenos C₁-C₄-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

5 En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros y -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

10 R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₄;

20 R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₄-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₄-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

25 R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄ o -alquilenos C₁-C₄-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

30 En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros y -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un

heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

5 R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₄;

10 R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₄-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₄-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄ o -alquilenos C₁-C₄-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

20 R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

25 R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

30 R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo 5 a 12 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₄;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₄-

OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquileo C₁-C₄-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₁₀, -alquileo C₁-C₄-cicloalquilo C₅-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros), fenilo, -alquileo C₁-C₄-fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquileo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo; y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄ o -alquileo C₁-C₄-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquileo C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquileo C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquileo C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆-, -alquileo C₁-C₂-arilo C₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquileo C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquileo C₁-C₄-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquileo C₁-C₄-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquileo C₁-C₄-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquileo C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquileo C₁-C₄-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquileo C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquileo se sustituye opcionalmente con uno o más oxo; y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄ o -alquileo C₁-C₄-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6

miembros; y

R^8 es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C_1-C_4 .

En algunas modalidades, R^1 es -H;

5 R^2 se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C_1-C_2 -(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^3 ; o

R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^4 ;

10 R^3 es independientemente, en cada aparición, -alquilo C_1-C_4 , -cicloalquilo C_3-C_6 , -alquilenos C_1-C_2 -cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C_1-C_2 -(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C_6 -, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C_1-C_2 -(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_2 ;

15 R^4 es independientemente, en cada aparición, -alquilo C_1-C_6 , -OR⁵, -alquilenos C_1-C_4 -OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C_1-C_4 -NR⁶R⁷, -cicloalquilo C_5-C_6 , -alquilenos C_1-C_4 -cicloalquilo C_5-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquilenos C_1-C_4 -fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C_1-C_4 -(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o
20 más oxo; y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^8 ;

R^5 es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_4 o -alquilenos C_1-C_4 -OH;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_4 , -cicloalquilo C_5-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6
25 miembros; y

R^8 es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C_1-C_4 .

En algunas modalidades, R^1 es -H;

R^2 se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C_1-C_2 -(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se
30 selecciona de pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^3 ; o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^4 ;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆- o -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆; en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₂-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquilenos C₁-C₂-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₂, -cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona de piperidina, piperazina y 1,4-diazepano, y en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆- o -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆; en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₂-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquilenos C₁-C₂-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en

donde cada heterocicloalquilo se selecciona de piperidina, piperazina, y morfolina, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₂ o fenilo;

5 y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona de piperidina y piperazina, y en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆; en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₂-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquilenos C₁-C₂-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de piperidina, piperazina, y morfolina, preferentemente piperidina y morfolina, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo no se sustituye;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₂ o fenilo.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona de

piperidina y piperazina, y en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 con un R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆;

5 R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₂-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, fenilo, -alquilenos C₁-C₂-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo no se sustituye; y

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₂ o fenilo.

10 En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente por uno o más R³; o

15 R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

20 R³ es independientemente, en cada aparición, -CN, -Oalquilo C₁-C₂, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆, -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -alquilo C₁-C₂;

25 R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₆-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₆-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

30 R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆ o -alquilenos C₁-C₆-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan independientemente de -H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂- (heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂- (heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆- o -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆; en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₆-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₆-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆ o -alquilenos C₁-C₆-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -

alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -CN, -Oalquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₆-(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₆-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₆-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₁₀, alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, y -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³;

R³ es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C₆-C₁₀, -alquilenos C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, y -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^3 ;

5 R^3 es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C_1-C_4 , -cicloalquilo C_3-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C_6-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C_1-C_4 -(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye
10 opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C_1-C_4 .

En algunas modalidades, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros y -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^3 ;

R^3 es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno, -alquilo C_1-C_4 , -
15 cicloalquilo C_3-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C_6-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C_1-C_4 -(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye
opcionalmente con uno o más -OH, halógeno o alquilo C_1-C_4 .

20 En algunas modalidades, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros y -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^3 ;

R^3 es independientemente, en cada aparición, -alquilo C_1-C_4 , -cicloalquilo C_3-C_{10} , -
25 alquilenos C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros), -arilo C_6-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C_1-C_4 -(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C_1-C_4 .

En algunas modalidades, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H,
30 alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C_1-C_2 -(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente por uno o más R^3 ;

R³ es independientemente, en cada aparición, -CN, -Oalquilo C₁-C₂, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆, -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más -alquilo C₁-C₂.

En algunas modalidades, R¹ y R² se seleccionan independientemente de -H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆ o -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆; en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆, -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros); en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o

heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

5 R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina, piperidina, morfolina y piperazina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³;

10 R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆ o -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆; en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

15 R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R³;

20 R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), -arilo C₆ o -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆; en donde cada cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

25 R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R³;

30 R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₄, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆; en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más alquilo C₁-C₂.

En algunas modalidades, R¹ es -H;

35 R² se selecciona independientemente de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidina y piperidina, preferentemente piperidina, y en donde cada heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos R³;

R³ es independientemente, en cada aparición, -alquilenos C₁-C₂-arilo C₆.

En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^4 .

5 En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^4 ;

R^4 es independientemente, en cada aparición, -alquilo C_1-C_6 , -OR⁵, -alquilenos C_1-C_6 -OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C_1-C_6 -NR⁶R⁷, -cicloalquilo C_3-C_{10} , -alquilenos C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, -alquilenos C_1-C_6 -(heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros), -arilo C_6-C_{10} , -alquilenos C_1-C_6 -arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C_1-C_6 -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^8 ;

R^5 es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_6 o -alquilenos C_1-C_6 -OH;
15 R^6 y R^7 son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R^8 es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se
20 combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^4 ;

R^4 es independientemente, en cada aparición, -alquilo C_1-C_6 , -OR⁵, -alquilenos C_1-C_4 -OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C_1-C_4 -NR⁶R⁷, -cicloalquilo C_3-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C_6-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C_1-C_4 -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^8 ;

R^5 es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_4 o -alquilenos C_1-C_4 -OH;
30 R^6 y R^7 son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_4 , -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

R^8 es independientemente, en cada aparición, -OH, halógeno o -alquilo C_1-C_4 .

En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^4 ;

5 R^4 es independientemente, en cada aparición, -alquilo C_1-C_6 , -OR⁵, -alquilenos C_1-C_4 -OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C_1-C_4 -NR⁶R⁷, -cicloalquilo C_3-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros, -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 15 miembros), -arilo C_6-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C_1-C_4 -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^8 ;

R^5 es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_4 o -alquilenos C_1-C_4 -OH;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_4 , -cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

15 R^8 es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C_1-C_4 .

En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^4 ;

20 R^4 es independientemente, en cada aparición, -alquilo C_1-C_6 , -OR⁵, -alquilenos C_1-C_4 -OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C_1-C_4 -NR⁶R⁷, -cicloalquilo C_5-C_{10} , -alquilenos C_1-C_4 -cicloalquilo C_5-C_{10} , heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, -alquilenos C_1-C_4 -(heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros), fenilo, -alquilenos C_1-C_4 -fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -alquilenos C_1-C_4 -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo; y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^8 ;

R^5 es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_4 o -alquilenos C_1-C_4 -OH;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_4 , -cicloalquilo C_5-C_6 , heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

30 R^8 es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C_1-C_4 .

En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^4 ;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₄-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₄-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquilenos C₁-C₄-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo; y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄ o -alquilenos C₁-C₄-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -OR⁵, -alquilenos C₁-C₄-OR⁵, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₄-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquilenos C₁-C₄-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquilenos C₁-C₄-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C₁-C₄-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más oxo; y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁵ es independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄ o -alquilenos C₁-C₄-OH;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₄, -cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -alquilenos C₁-C₂-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquilenos C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquilenos C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquilenos C₁-C₂-

fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquileo C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₂, -cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona de piperidina, piperazina y 1,4-diazepano, y en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁴;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -alquileo C₁-C₂-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquileo C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquileo C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquileo C₁-C₂-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquileo C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de piperidina, piperazina, y morfolina, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R⁸;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₂ o fenilo;

y

R⁸ es independientemente, en cada aparición, halógeno o -alquilo C₁-C₄.

En algunas modalidades, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona de piperidina y piperazina, y en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con un R⁴;

R⁴ es independientemente, en cada aparición, -alquilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -alquileo C₁-C₂-NR⁶R⁷, -cicloalquilo C₅-C₆, -alquileo C₁-C₂-cicloalquilo C₅-C₆, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, -alquileo C₁-C₂-(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros), fenilo, -alquileo C₁-C₂-fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquileo C₁-C₂-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada heterocicloalquilo se selecciona de piperidina, piperazina, y morfolina, preferentemente piperidina y morfolina, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo no se sustituye;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C₁-C₂ o fenilo.

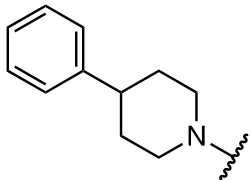
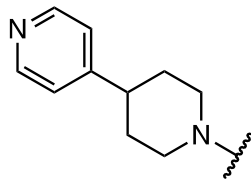
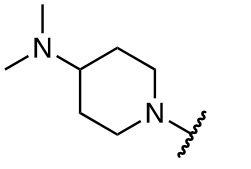
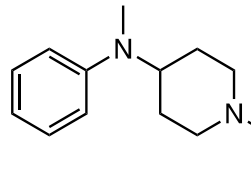
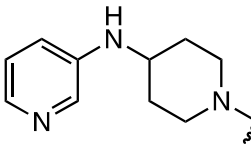
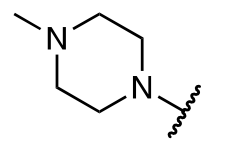
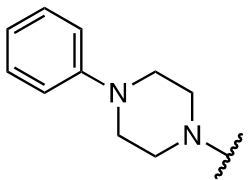
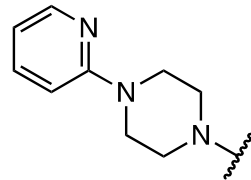
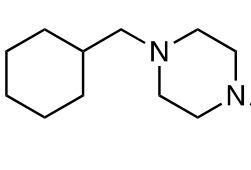
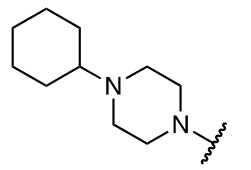
En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, se combinan para formar un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona de piperidina y piperazina, y en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente en la posición 4 con un R^4 ;

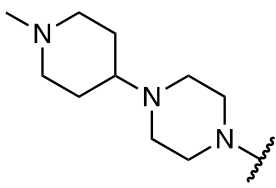
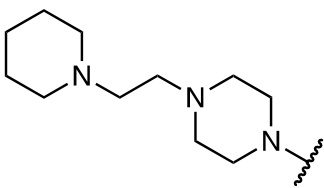
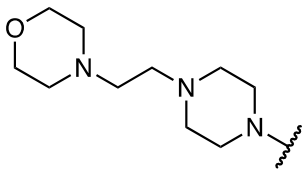
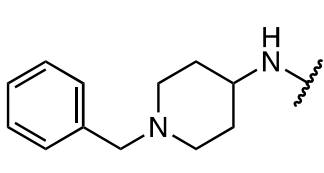
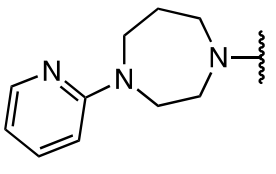
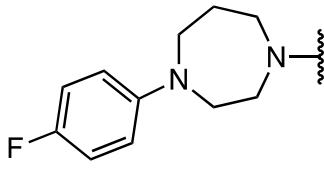
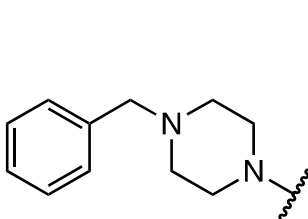
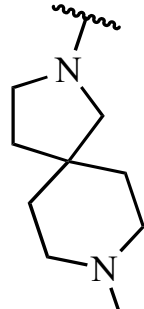
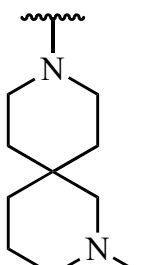
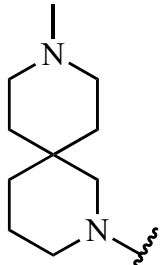
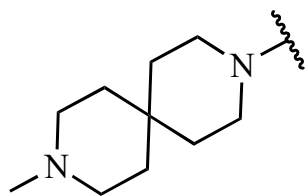
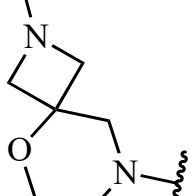
5 R^4 es independientemente, en cada aparición, -alquilo C_1-C_6 , $-NR^6R^7$, -alquilenos $C_1-C_2-NR^6R^7$, -cicloalquilo C_5-C_6 , -alquilenos C_1-C_2 -cicloalquilo C_5-C_6 , fenilo, -alquilenos C_1-C_2 -fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o -alquilenos C_1-C_2 -(heteroarilo de 5 a 6 miembros), en donde cada alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo no se sustituye; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, en cada aparición, -H, -alquilo C_1-C_2 o fenilo.

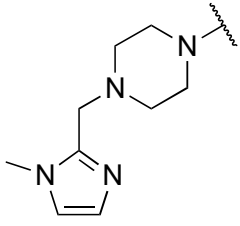
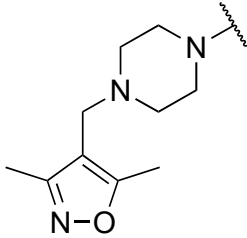
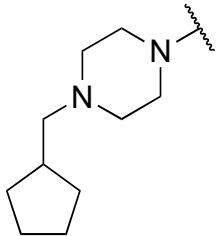
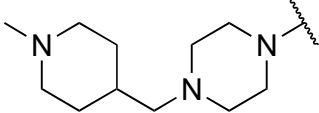
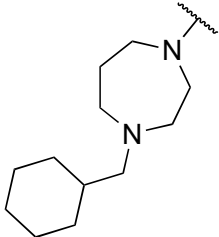
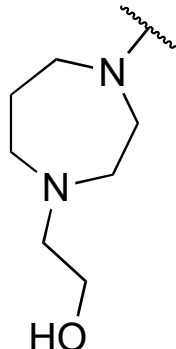
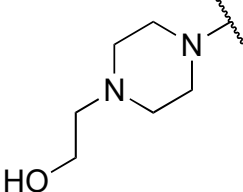
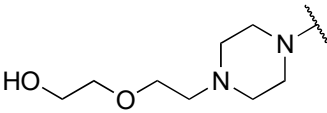
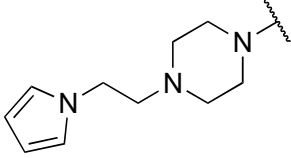
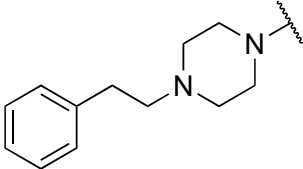
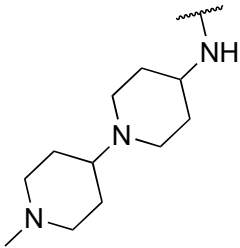
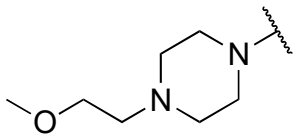
10 En una o más modalidades, R^1 y R^2 de un compuesto de la presente invención pueden formar una de las estructuras seleccionadas de la Tabla 1, más abajo:

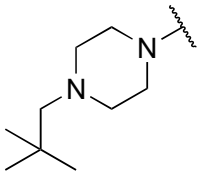
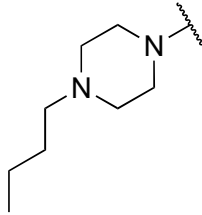
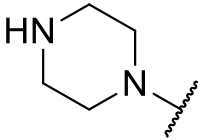
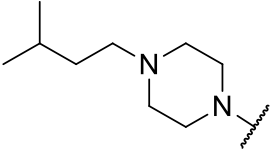
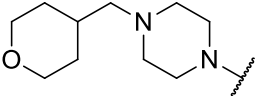
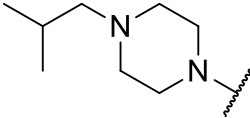
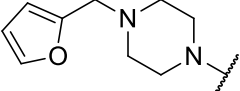
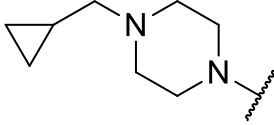
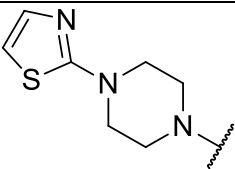
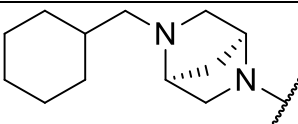
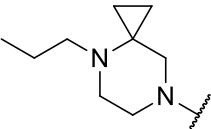
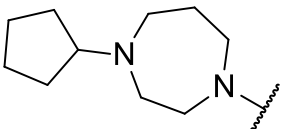
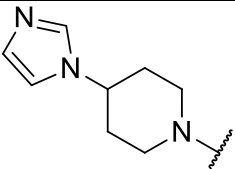
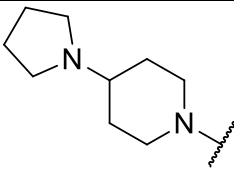
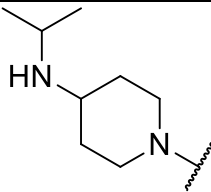
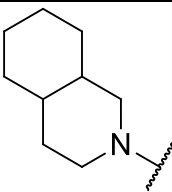
Tabla 1. Modalidades de R^1 y R^2

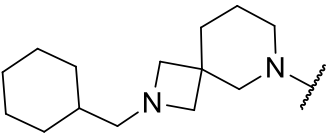
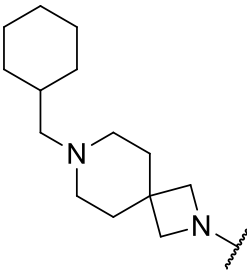
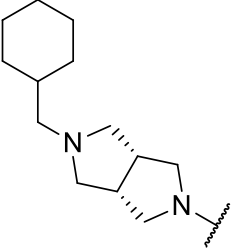
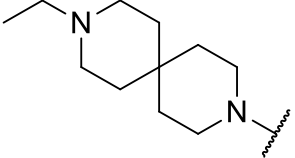
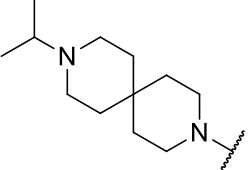
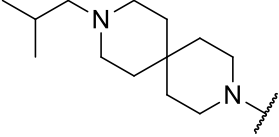
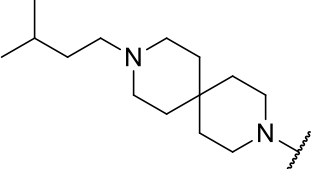
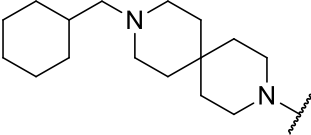
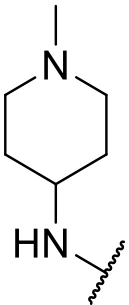
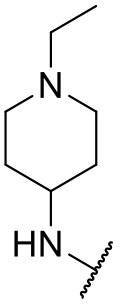
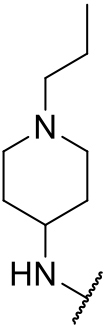
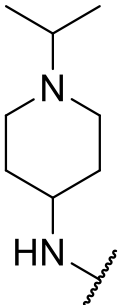
Modalidad	Estructura	Modalidad	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

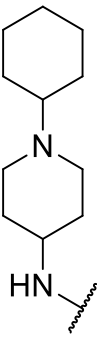
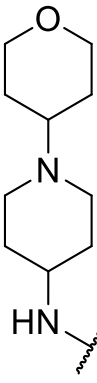
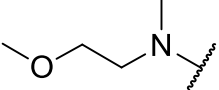
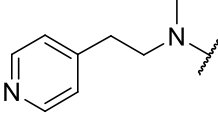
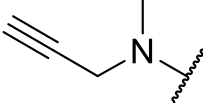
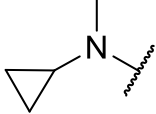
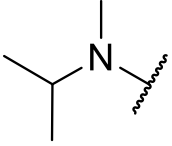
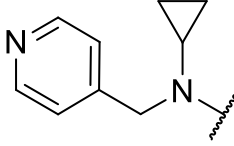
Modalidad	Estructura	Modalidad	Estructura
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

Modalidad	Estructura	Modalidad	Estructura
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32, preferentemen te 32a	
33		34	
35		36	

Modalidad	Estructura	Modalidad	Estructura
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

Modalidad	Estructura	Modalidad	Estructura
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

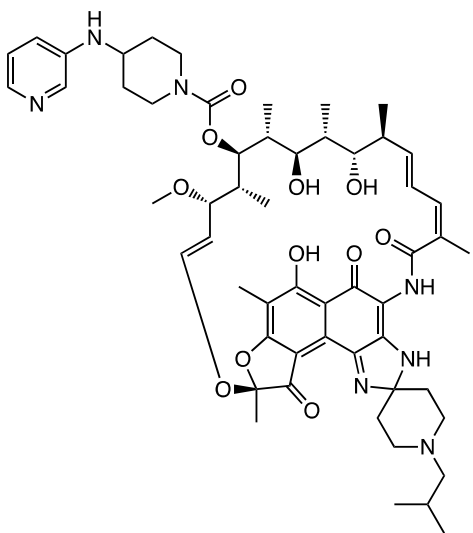
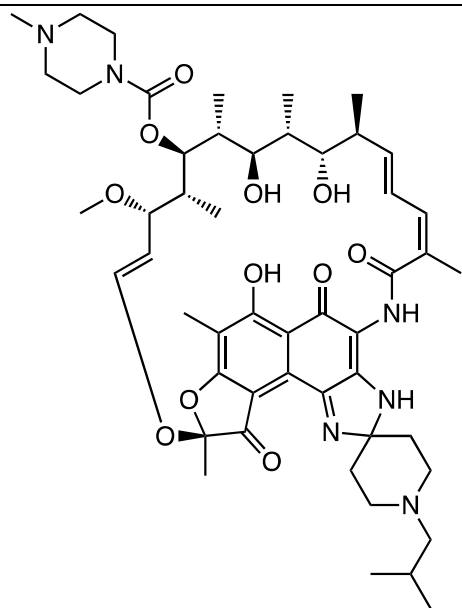
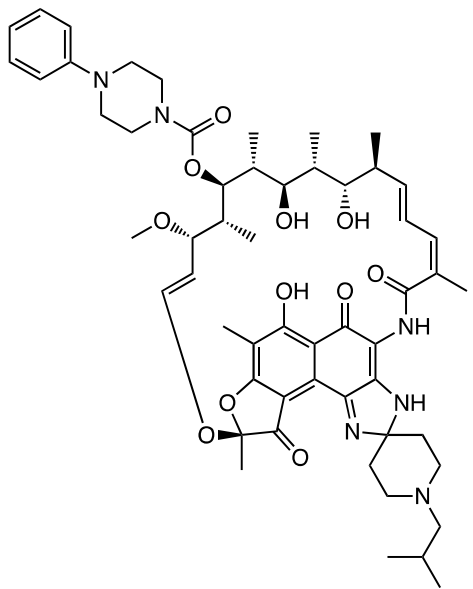
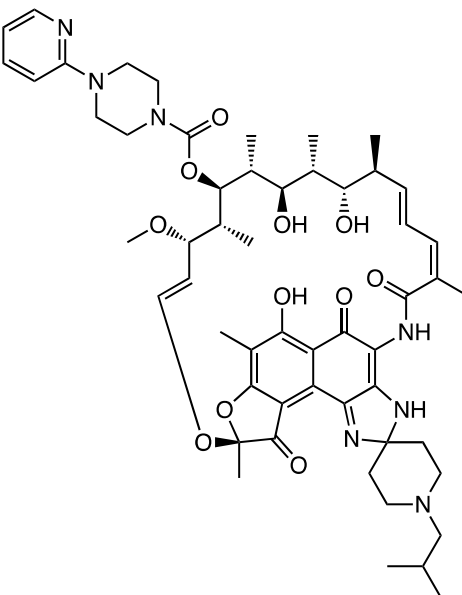
Modalidad	Estructura	Modalidad	Estructura
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

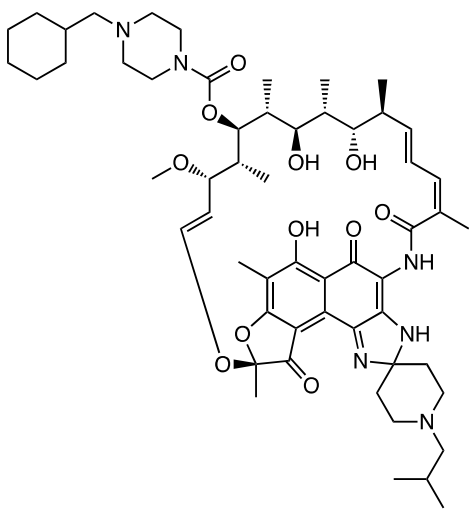
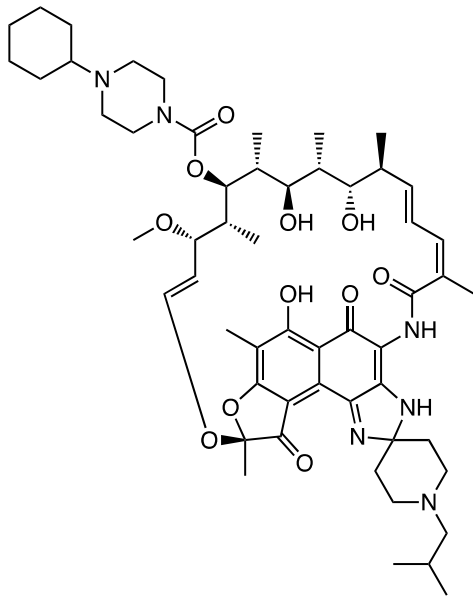
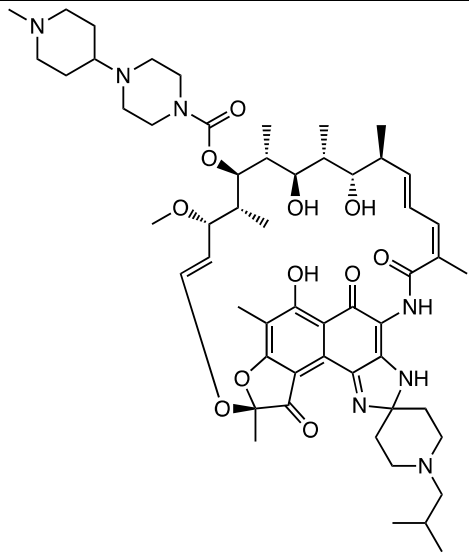
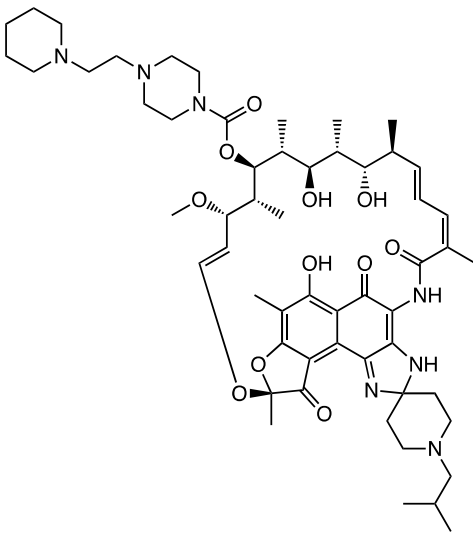
Modalidad	Estructura	Modalidad	Estructura
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 2. En una o más modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, el compuesto de Fórmula I se selecciona de la Tabla 2, más abajo:

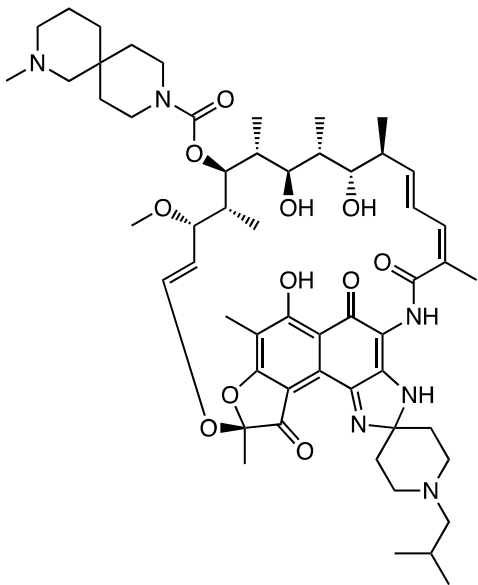
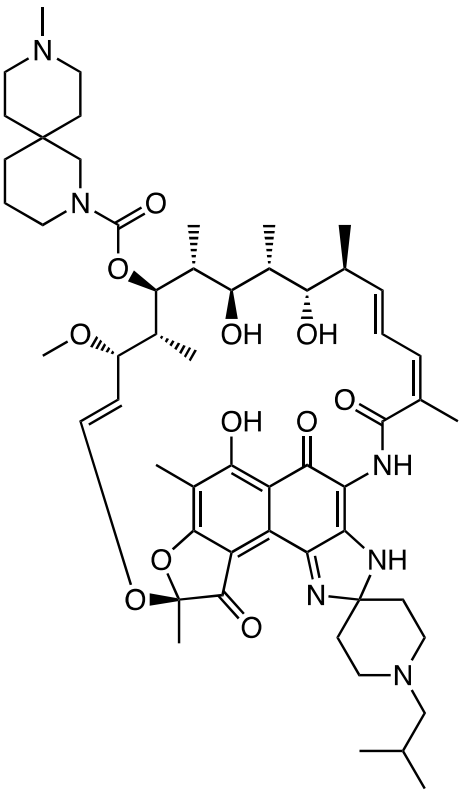
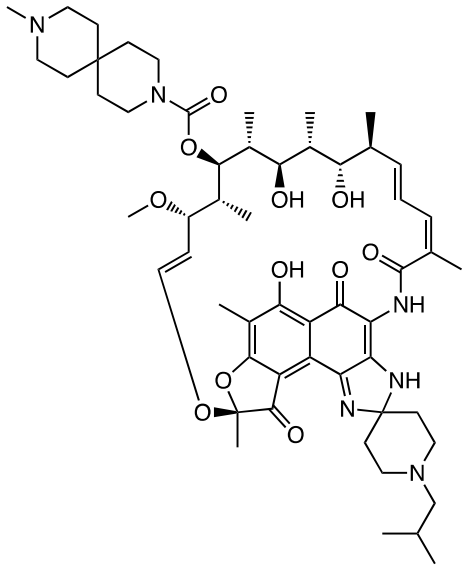
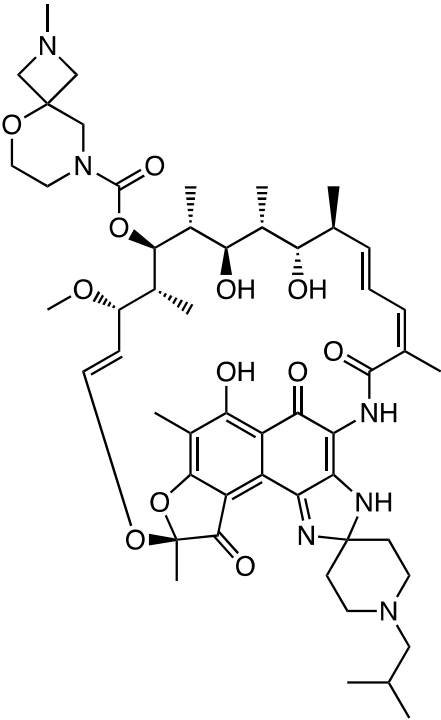
5 Tabla 2. Compuestos de la invención

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
1		2	
3		4	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
5		6	
7		8	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
9		10	
11		12	

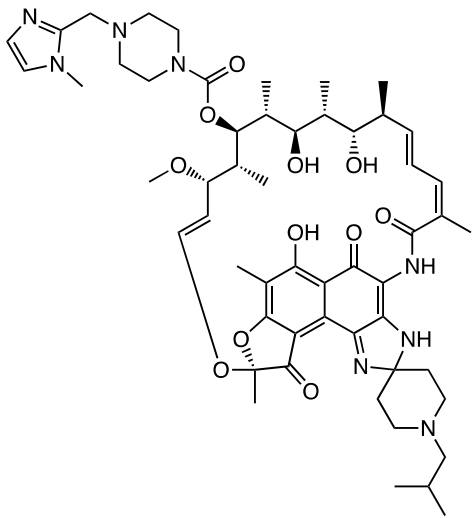
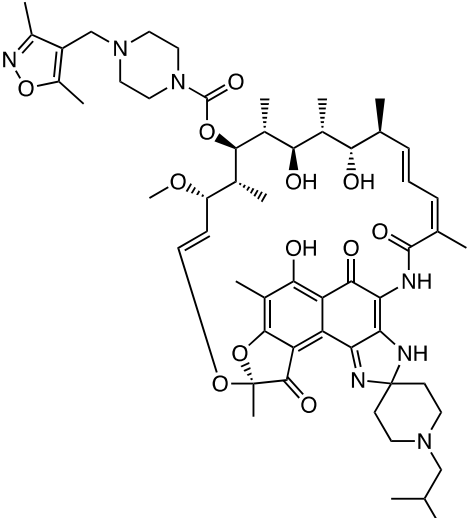
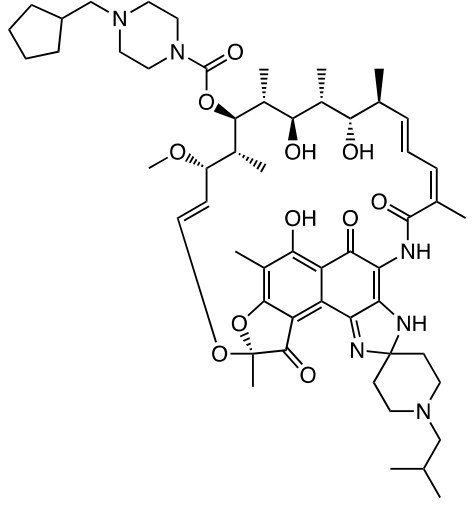
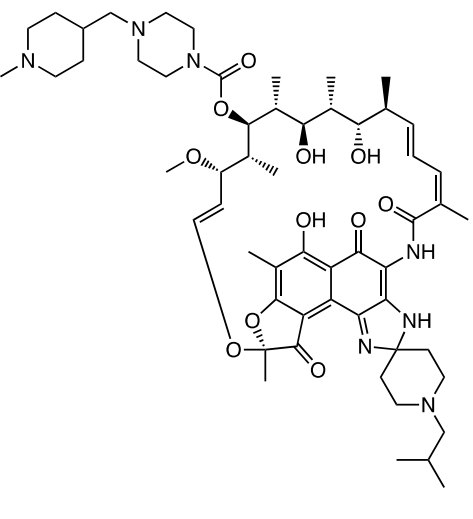
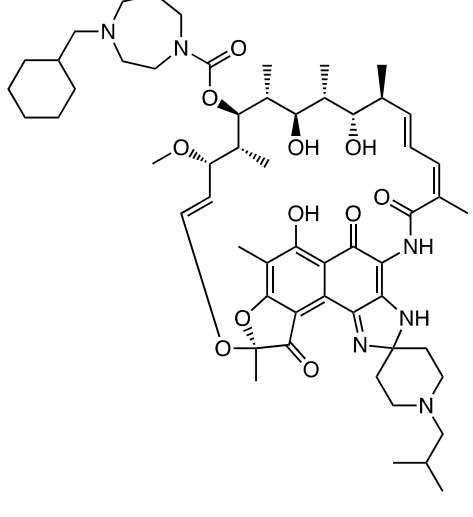
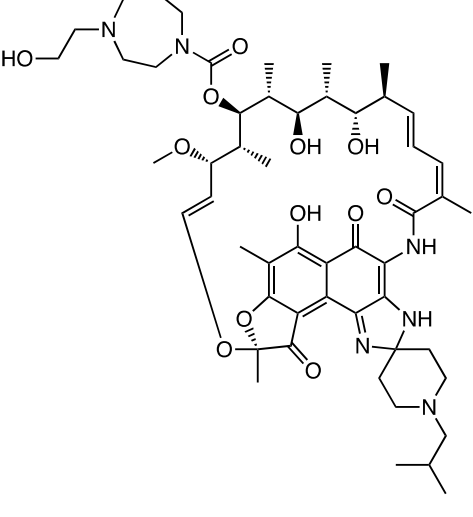
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
13		14	
15		16	
17		18	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
19		20	
21		22	

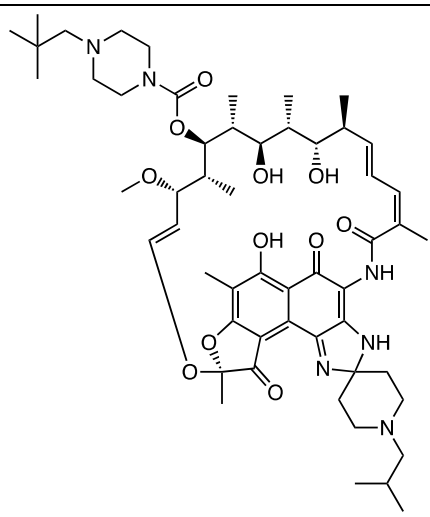
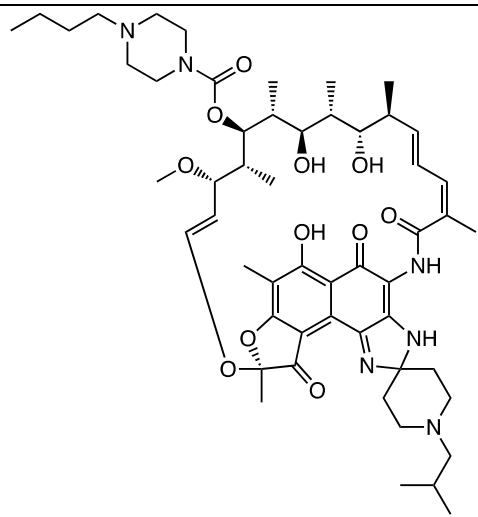
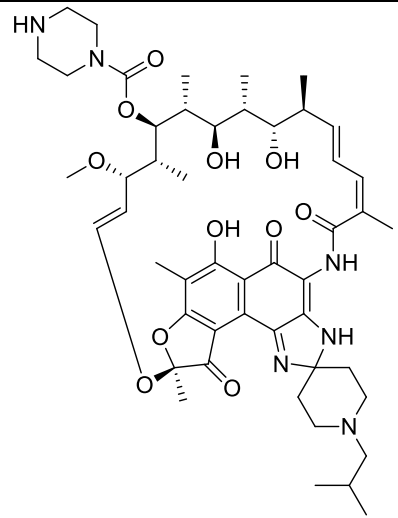
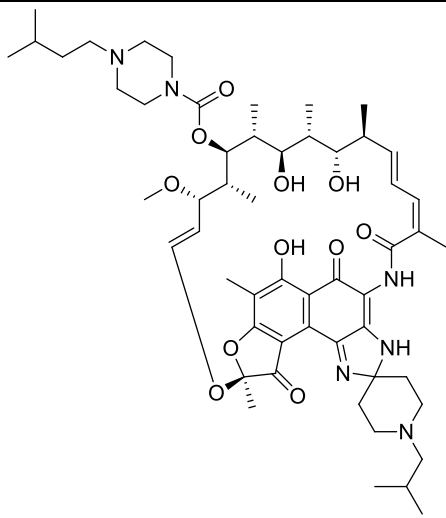
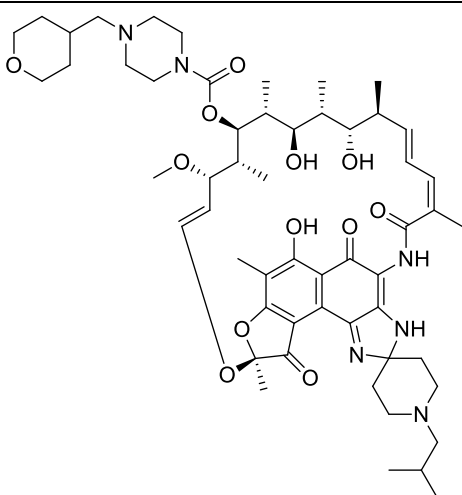
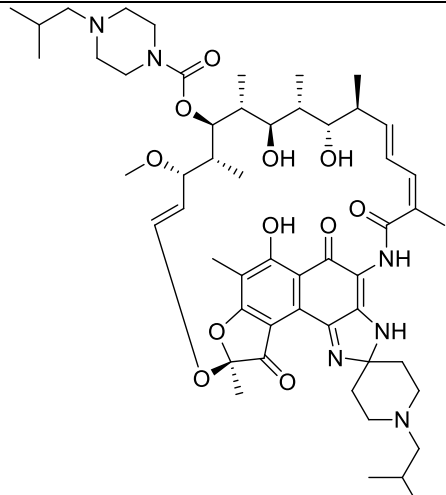
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
23		24	
25		26	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
27		28	
29		30	
31		32, 32a	 preferentemente

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
33		34	
35		36	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
37		38	
39		40	
41		42	

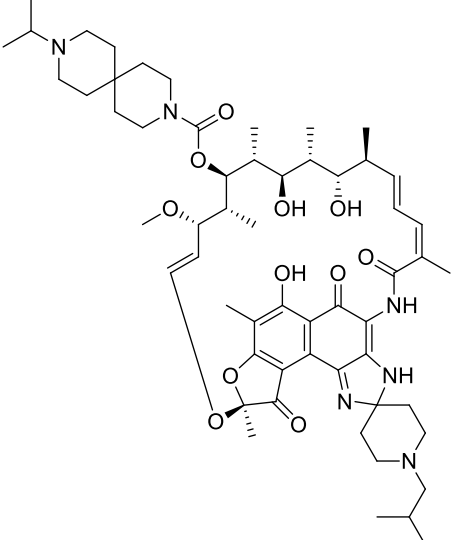
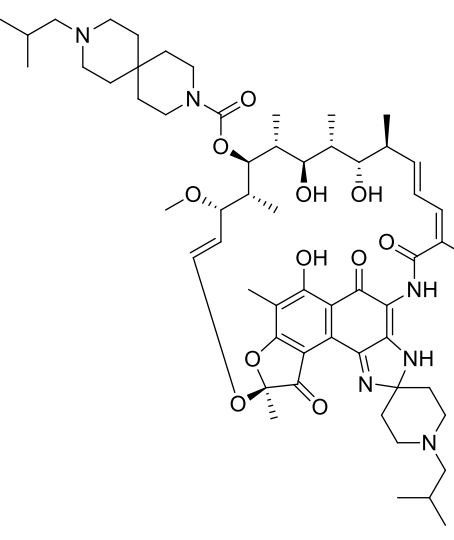
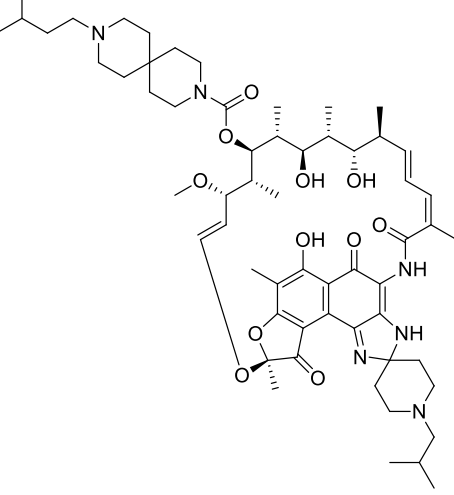
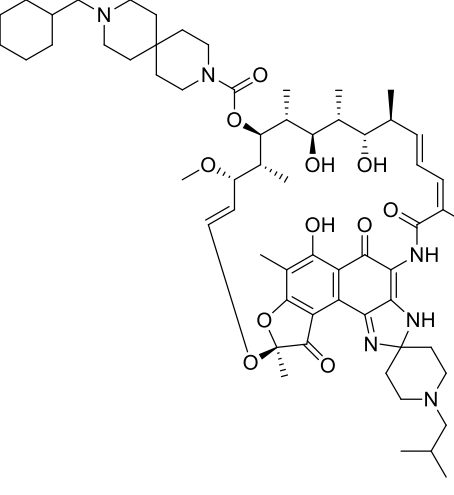
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
43		44	
45		46	
47		48	

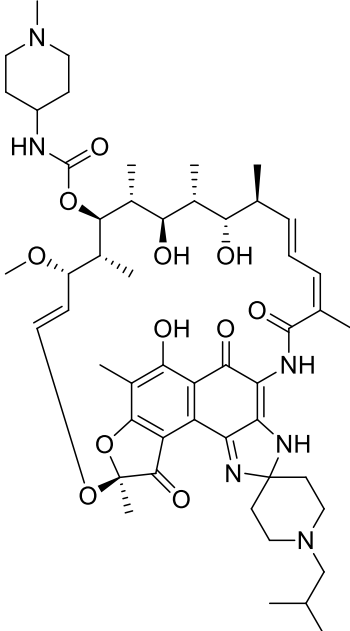
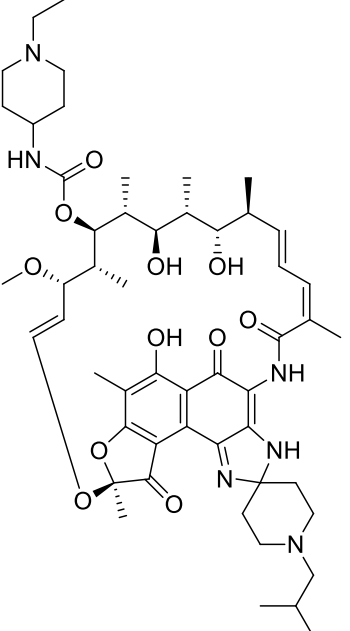
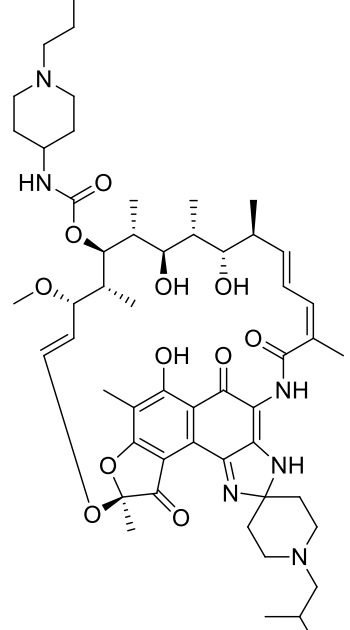
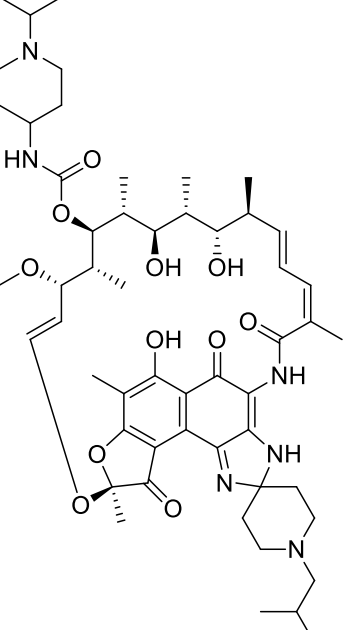
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
49		50	
51		52	
53		54	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
55		56	
57		58	
59		60	

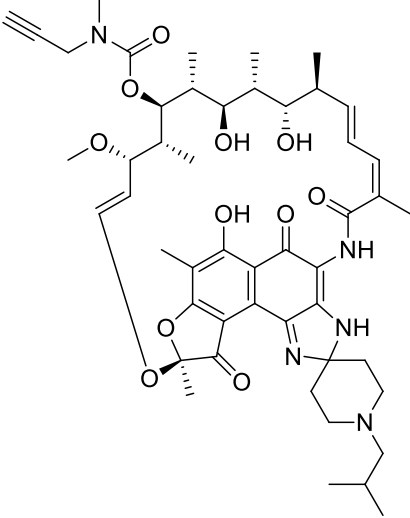
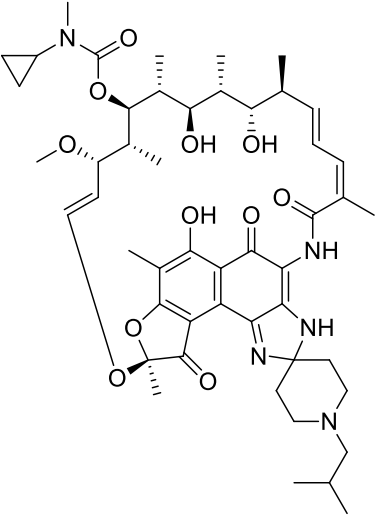
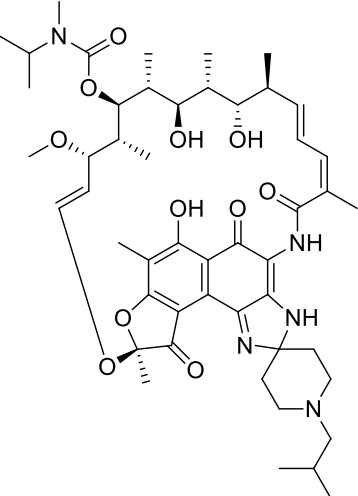
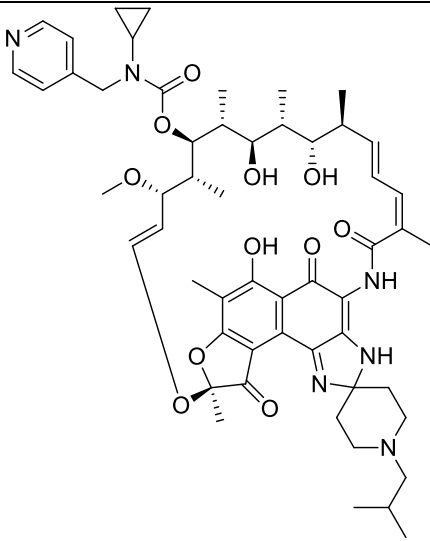
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
61		62	
63		64	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
65		66	
67		68	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
69		70	
71		72	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
73		74	
75		76	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
77		78	
79		80	

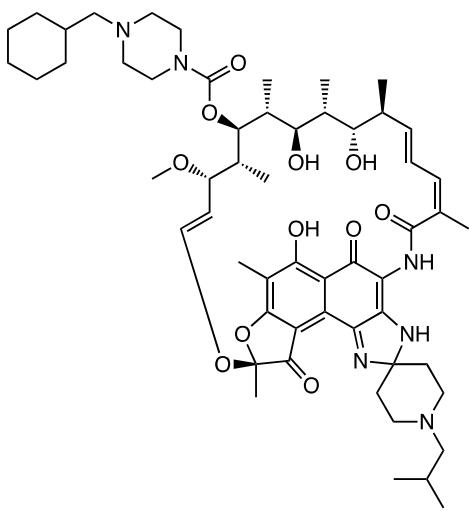
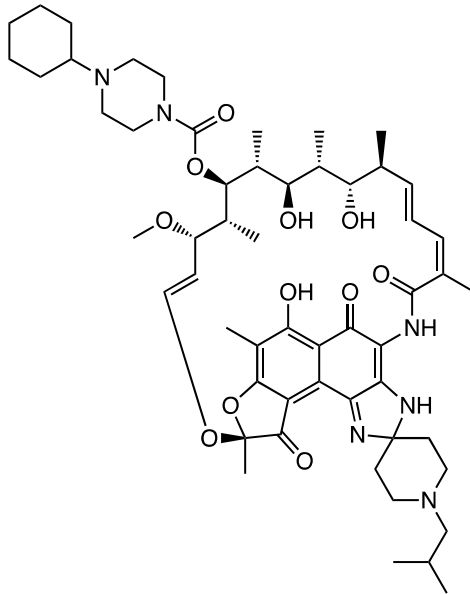
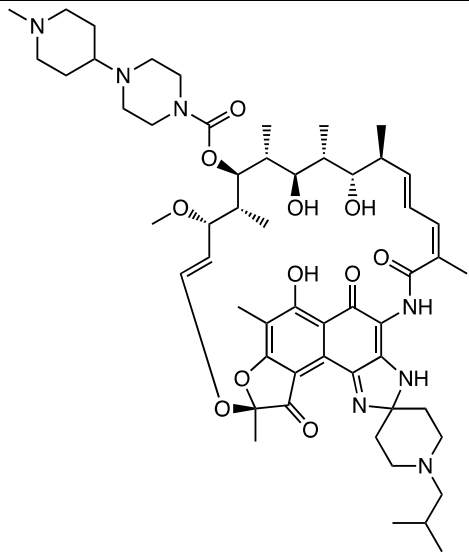
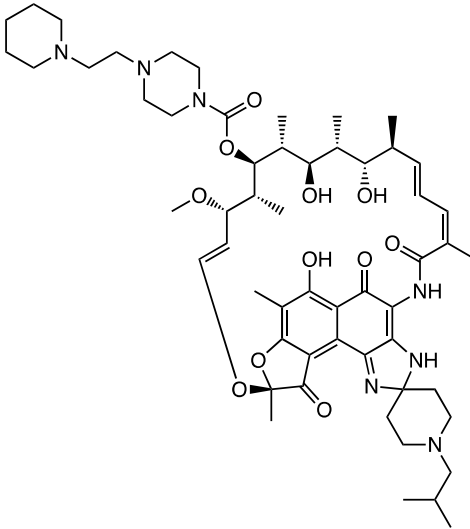
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
81		82	
83		84	

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 3. En algunas modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, el compuesto de Fórmula I se selecciona de la Tabla 3, más abajo:

Tabla 3. Compuestos seleccionados de la invención

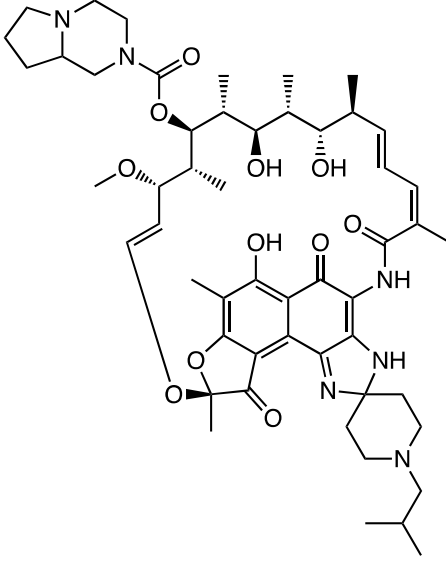
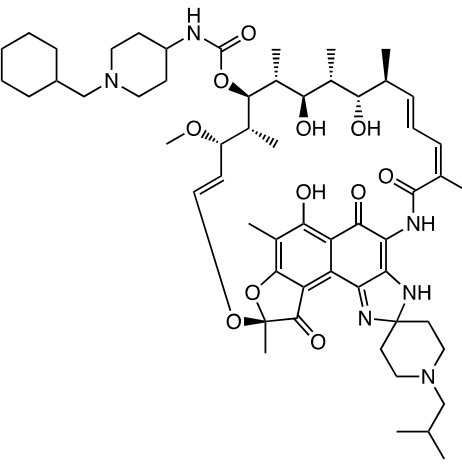
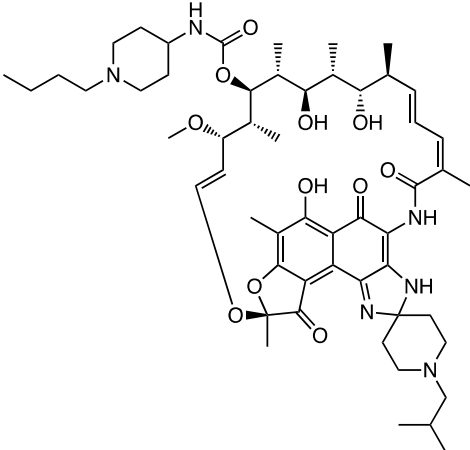
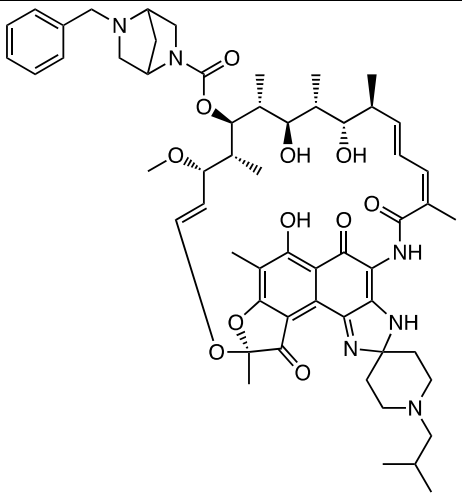
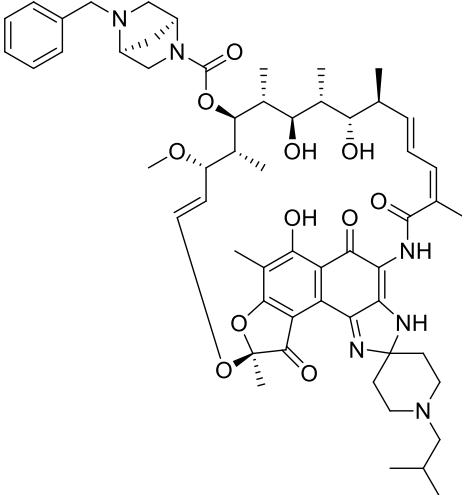
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
1		2	
3		4	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
5		6	
7		8	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
9		10	
11		12	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
13		14	
15		16	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
17		20	
21		24	

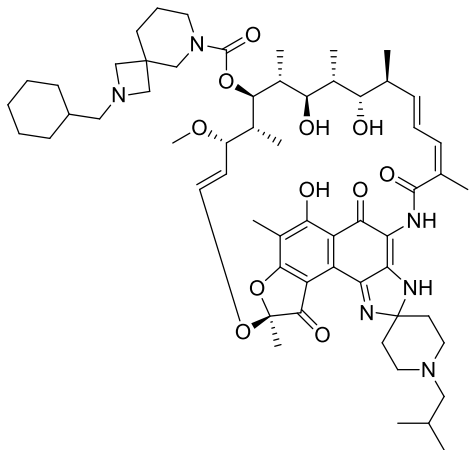
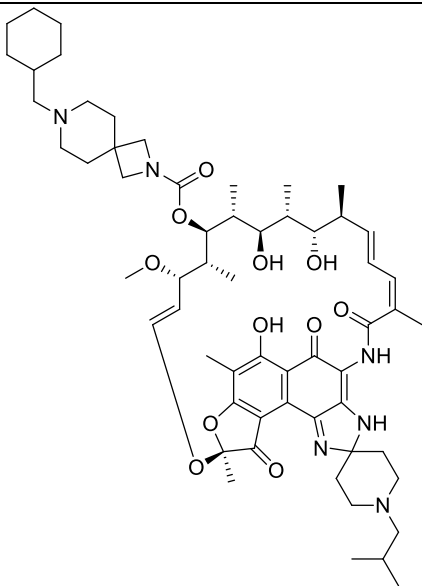
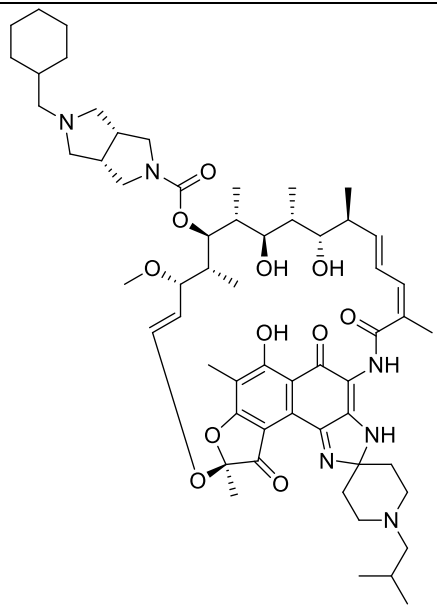
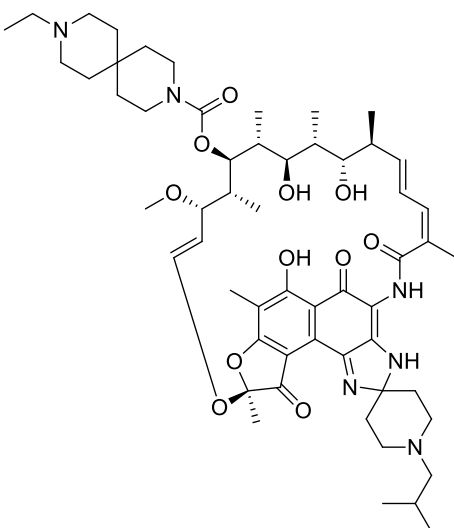
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
25		29	
30		32, 32a	 preferentemente 

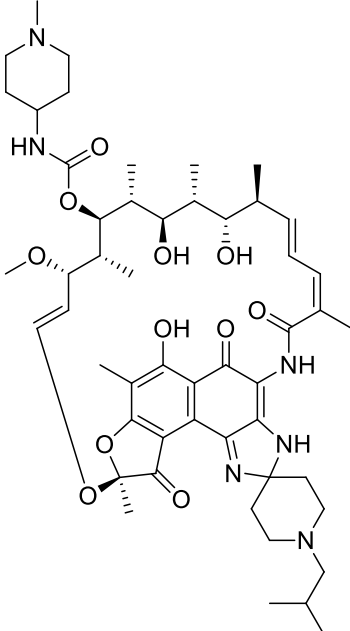
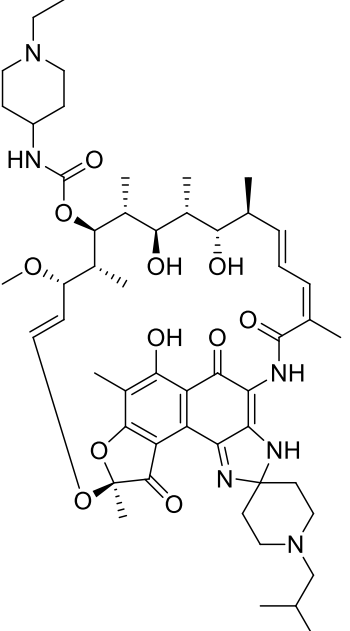
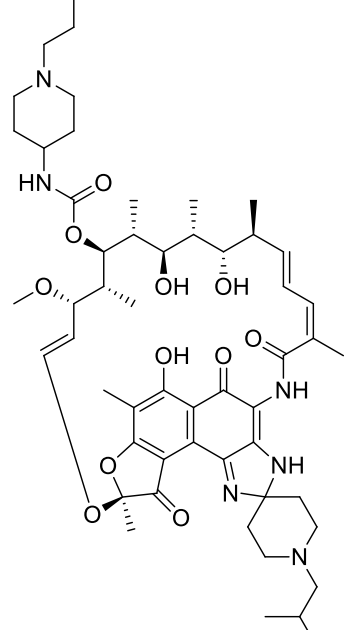
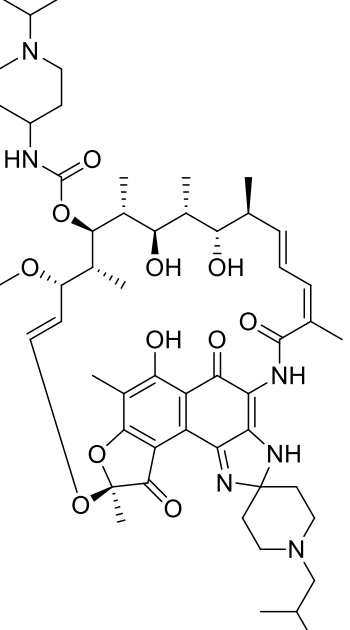
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
36		37	
38		41	
43		44	

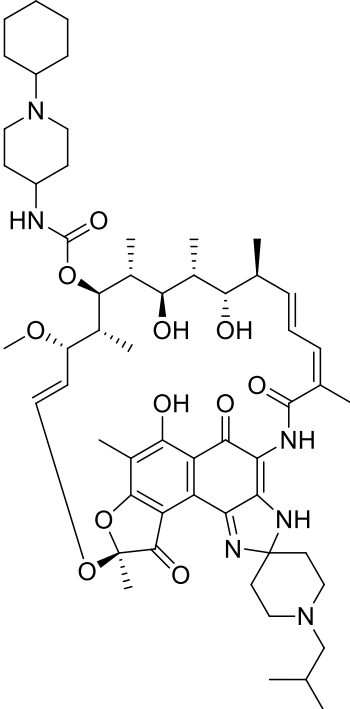
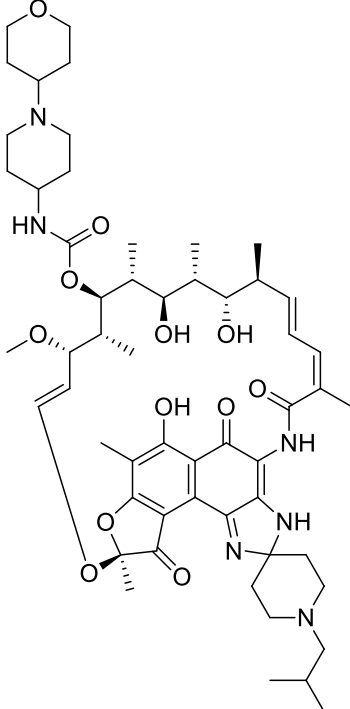
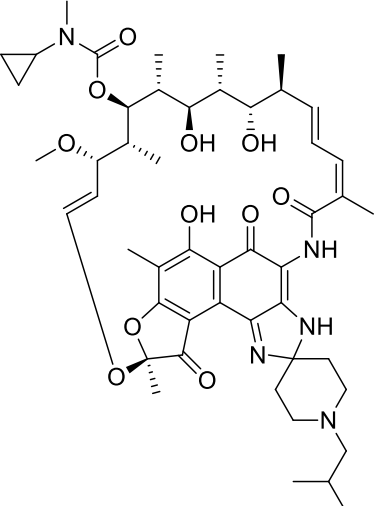
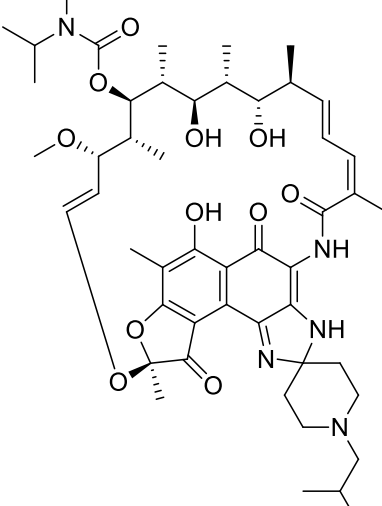
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
46		48	
49		50	
51		52	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
53		54	
55		56	
57		58	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
59		60	
61		62	
63		64	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
65		66	
67		68	

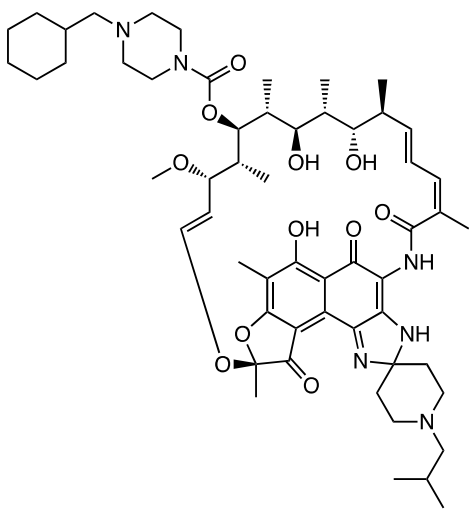
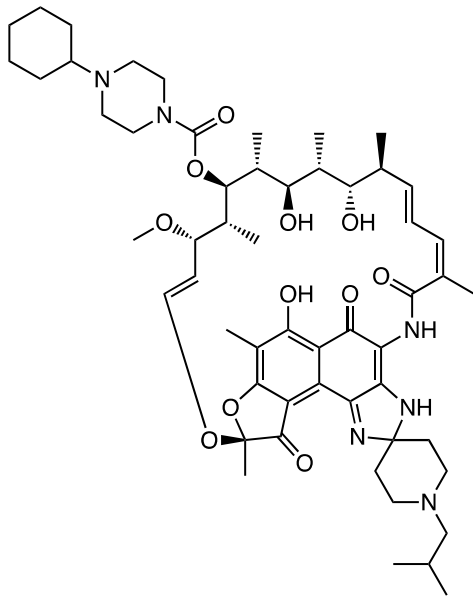
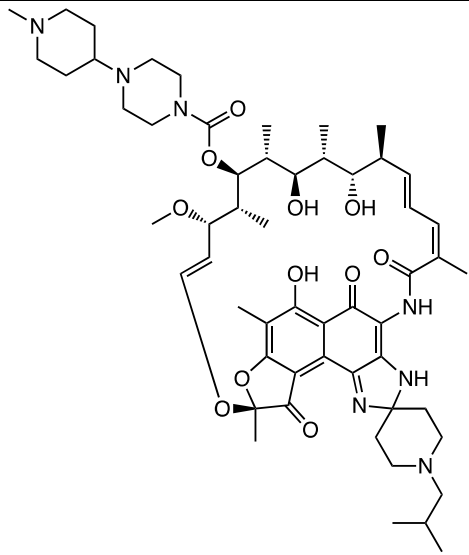
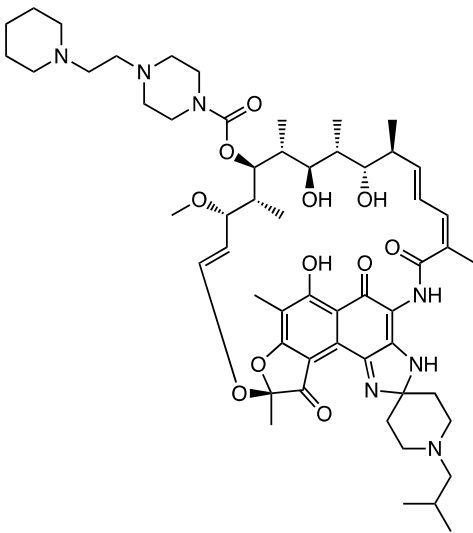
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
73		74	
75		76	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
77		78	
82		83	

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 4. En algunas modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, el compuesto de Fórmula I se selecciona de la Tabla 4, más abajo:

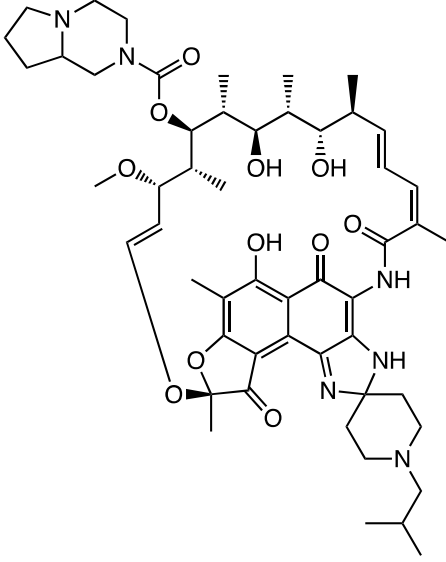
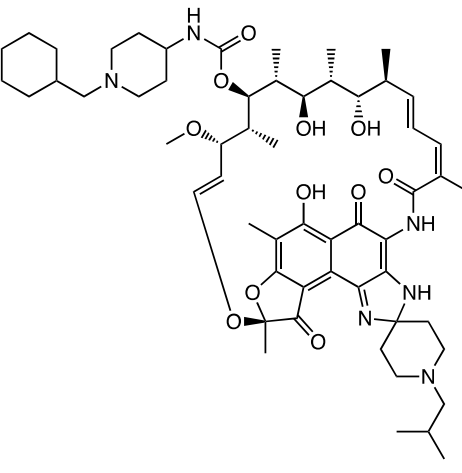
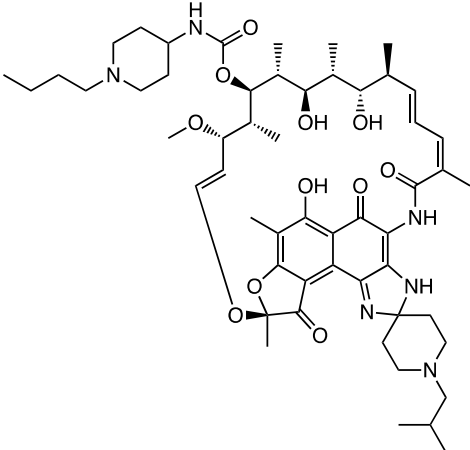
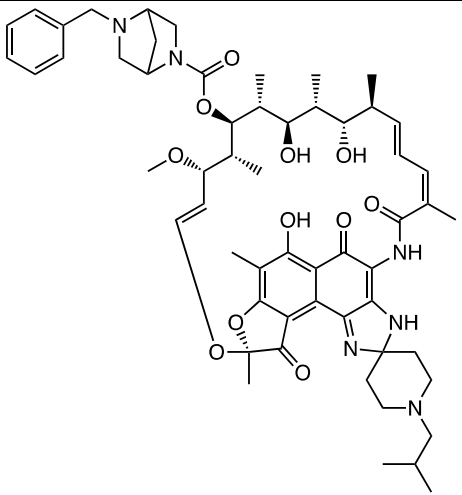
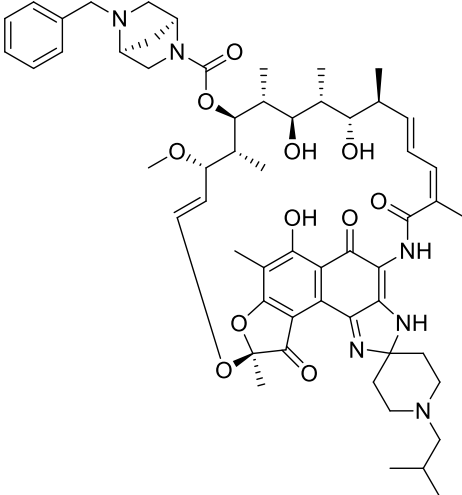
Tabla 4: Compuestos seleccionados de la invención

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
1		2	
3		4	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
9		10	
11		12	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
13		14	
15		16	

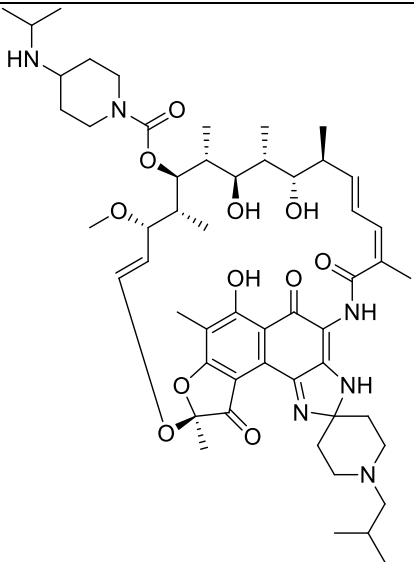
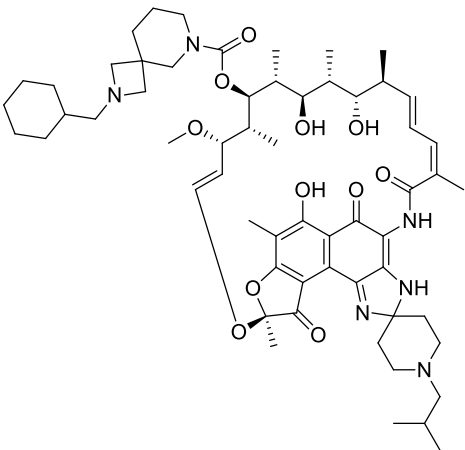
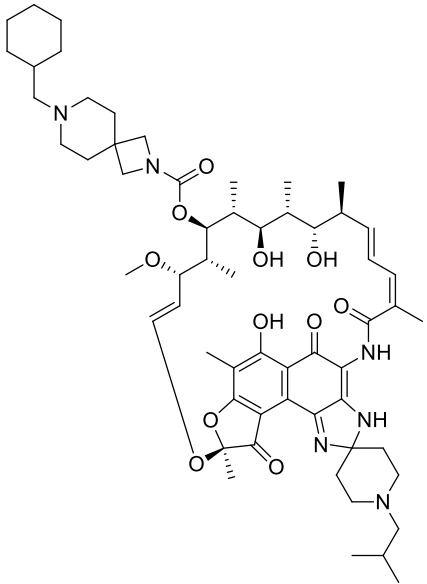
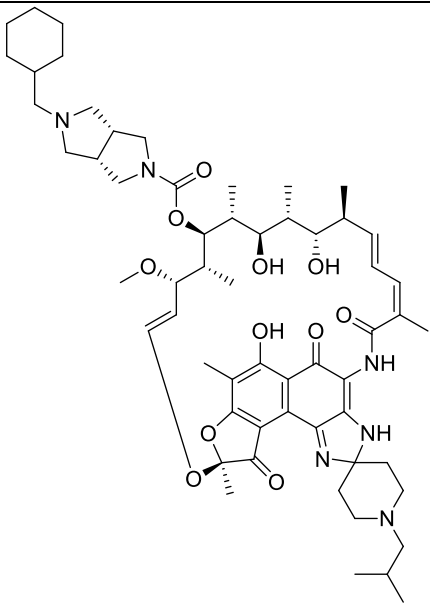
Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
17		20	
21		24	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
25		29	
30		32, 32a	 preferentemente 

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
36		37	
38		41	
46		48	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
49		50	
52		53	
54		55	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
56		57	
58		59	
60		62	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
63		65	
66		67	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
68		69	
70		71	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
72		73	
74		75	

Co mp	Estructura	Co mp	Estructura
76		77	
78		83	

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 y 50

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 17 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 14 y 17 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 20, 21, 24, 25, 29, 30, 32a, 36, 37, 38, 41, 43, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68,
10 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82 y 83 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto 1, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 14, 17, 29, 36, 41, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 65, 66, 67, 70, 71 y 72 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el
15 Compuesto 1, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 14 y 17 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En
20 algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 7 o una sal
25 farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el
30 Compuesto 11 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 13 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el

[illegible]

[illegible]

algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 64 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 65 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 66 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 67 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 68 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 69 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 70 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 71 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 72 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 73 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 74 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 75 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 76 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 77 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 78 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 79 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 80 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 81 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 82 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 83 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es el Compuesto 84 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Métodos para sintetizar los compuestos descritos

Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse mediante una variedad de métodos, que incluyen la química estándar. Los métodos incluyen, pero no se limitan a, los métodos descritos en las rutas sintéticas adecuadas representadas en los esquemas dados más
5 abajo.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica como se expone en parte mediante los siguientes esquemas y ejemplos sintéticos. En los esquemas descritos más abajo, se entiende bien que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo
10 con los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto mediante el uso de métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como
15 también las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de compuestos de la presente invención.

Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula I. En consecuencia, la presente invención incluye tanto los estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo compuestos racémicos sino también
20 los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero o diastereómero único, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante la resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente. La resolución del producto final, un intermediario o un material de partida puede verse afectada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic
25 Compounds" de E. L. Eliel, S. H. Wilen y L. N. Mander (Wiley - Interscience, 1994).

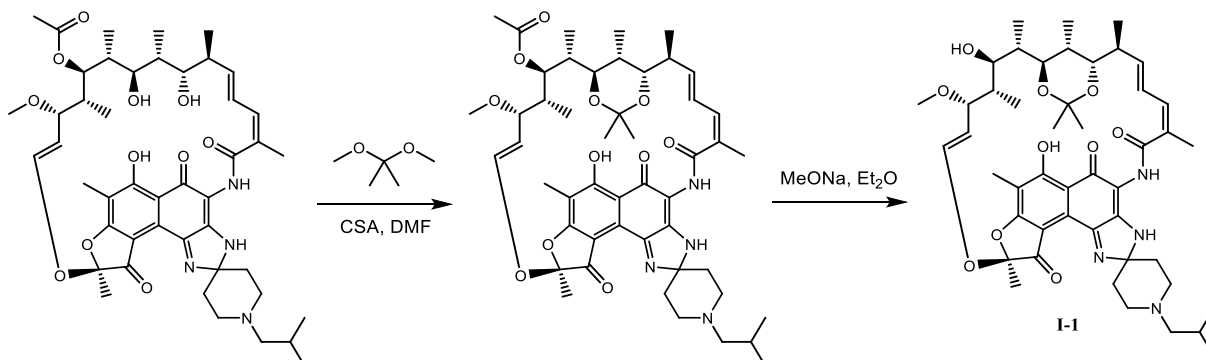
Los compuestos descritos en la presente descripción pueden fabricarse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o sintetizarse mediante el uso de procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse siguiendo las etapas descritas en los Esquemas generales 1, 2 y 3. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se fabrican mediante procedimientos conocidos en la literatura informada o
30

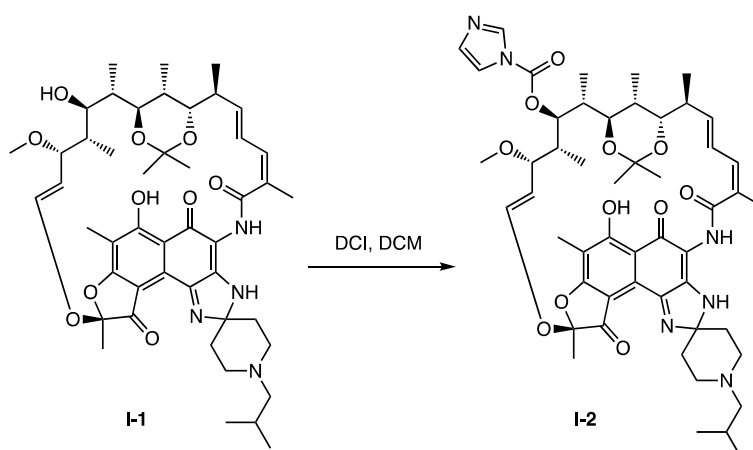
como se ilustra.

Esquema 1. Síntesis general de 21,23-acetonida-25-hidroxi-rifabutina (I-1)



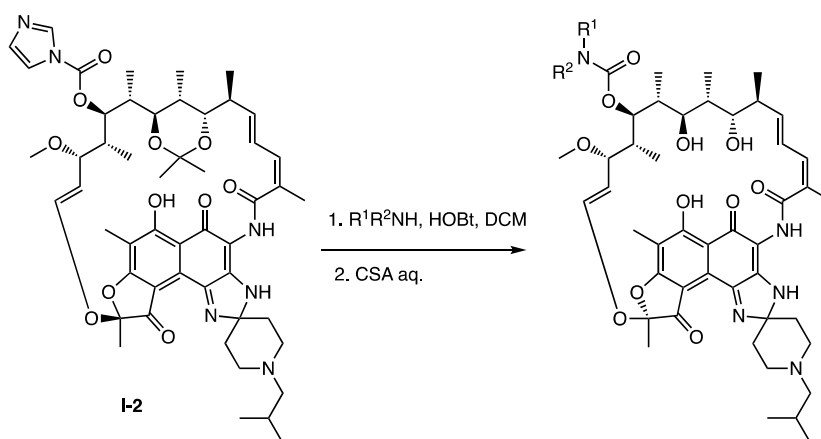
5 Un método general para la preparación de 21,23-acetonida-25-hidroxi-rifabutina **I-1** se muestra anteriormente en el Esquema 1. La protección de los grupos hidroxilo C21 y C23 mediante el uso de un grupo protector adecuado tal como dimetoxipropano y ácido alcanforsulfónico en un solvente, por ejemplo, DMF, proporcionó una rifabutina protegida por acetal. La desacetilación de la rifabutina protegida mediante el uso de una solución básica tal
10 como metóxido de sodio en éter proporcionó la rifabutina C25-hidroxi, C21-C23-protegida (I-1).

Esquema 2. Síntesis de 21,23-acetonida-25-carbonil-imidazol-rifabutina (I-2)



15 El grupo 25-hidroxi libre del intermediario (I-1) puede convertirse en un carbamato de imidazol C25 (es decir, intermediario I-2) mediante el uso de un reactivo de carbamoilación tal como 1,1'-carbonildiimidazol en un solvente adecuado tal como diclorometano (DCM) como se muestra anteriormente en el Esquema 2.

Esquema 3. Síntesis de 25-carbonil-rifabutina conjugada desprotegida



El intermediario (I-2) puede sustituirse por una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt). La desprotección subsecuente del acetal C21-C23 en la rifabutina conjugada puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido alcanforsulfónico en un solvente adecuado tal como una mezcla de THF/agua.

Eficacia antibacteriana de los compuestos descritos

Los compuestos de la invención son análogos de rifabutina modificados en C25 que exhiben una actividad antibacteriana de amplio espectro característica de la clase de la rifamicina. Adicionalmente, los compuestos de la invención mostraron inesperadamente una actividad antibacteriana potenciada contra *Mycobacteria* no tuberculosas que incluye *M. abscessus* en comparación con los antibióticos disponibles actualmente (por ejemplo, rifabutina).

Como se muestra más abajo en el Ejemplo 4, Tabla 6, los compuestos de la invención son efectivos para inhibir el crecimiento bacteriano en cepas de *S. aureus*, *A. baumannii*, *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. xenopi* y *M. avium*.

La rifabutina mostró una actividad modesta contra las cepas de *M. abscessus* probadas con un valor de MIC de 8 mg/l en caldo 7H9 y 16 mg/l en caldo Mueller Hinton. Por el contrario, los compuestos de la invención mostraron valores de MIC considerablemente menores, correspondientes a hasta 132 veces mayor actividad sobre la rifabutina. En consecuencia, la presente invención enseña compuestos que muestran actividad aumentada contra *M. abscessus* más allá de los antibióticos conocidos en la literatura. En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una infección por *M. abscessus*. En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar

una infección por *M. abscessus* que es resistente a los antibióticos actuales.

En consecuencia, en algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la infección bacteriana, preferentemente la infección provocada por una *Mycobacteria* no tuberculosa, con mayor preferencia *M. abscessus*. En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la infección bacteriana provocada por *A. baumannii*.

Métodos de uso de los compuestos descritos

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar como un medicamento.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I de la presente invención o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I de la presente invención, para usar en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad en un sujeto, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I de la presente invención o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I de la presente invención o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I de la presente invención o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita. En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I de la presente invención o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para tratar

una enfermedad, preferentemente una infección, con mayor preferencia una infección bacteriana en un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter*, *Staphylococcus* y/o *Mycobacteria*. En algunas modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a la especie *A. baumannii*, y/o *S. aureus* y/o un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En modalidades preferidas, la infección bacteriana es provocada por una o más bacterias que pertenecen a un género de *Mycobacteria* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*. En algunas modalidades, la infección es provocada por una o más bacterias que pertenecen al género *Acinetobacter* y/o *Staphylococcus*, preferentemente *A. baumannii* y/o *S. aureus*.

En algunas modalidades preferidas, la infección es provocada por una o más bacterias que pertenecen a un género de *Mycobacterium* no tuberculosas, preferentemente *M. abscessus*, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. smegmatis*, *M. xenopi* y/o *M. malmoense*, con mayor preferencia *M. abscessus*, *M. avium*, *M. kansasii* y/o *M. xenopi*, aún con mayor preferencia *M. abscessus*.

En algunas modalidades, la infección es provocada por una o más bacterias que pertenecen a la especie *M. abscessus*, *A. baumannii* y/o *S. aureus*. En algunas modalidades, la infección es provocada por una o más bacterias que pertenecen a la especie *M. abscessus*. En algunas modalidades, la infección es provocada por una o más bacterias que pertenecen a la especie *A. baumannii*.

En algunas modalidades preferidas, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento de una *Mycobacteria* no tuberculosa que provoca una infección pulmonar por *Mycobacteria* no tuberculosas. En algunas modalidades, la *Mycobacterium* no tuberculosa es *M. abscessus*, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. smegmatis*, *M. xenopi* y/o *M. malmoense*, preferentemente *M. abscessus*, *M. avium*, *M. kansasii* y/o *M. xenopi*, con mayor preferencia *M. abscessus*. En consecuencia, en algunas modalidades preferidas, los compuestos de la invención son para usar en el tratamiento de una infección pulmonar por *Mycobacteria* no tuberculosas. En algunas modalidades preferidas, los compuestos de la invención son para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección pulmonar por *Mycobacteria* no tuberculosas. En algunas modalidades preferidas, la presente invención proporciona un método para tratar una infección pulmonar por *Mycobacteria* no tuberculosas en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, tal como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos, tales como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de estos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de estos, ácidos grasos omega-3 o derivados de estos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma xantana, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un emulsionante o agente dispersante, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutoil, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que potencia la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, como un jarabe, comprimido, cápsula, preparación de liberación controlada, preparación de disolución rápida o pastilla.

Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto descrito se disuelve o se mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar de esta manera una solución o suspensión isotónica inyectable. Pueden usarse proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas séricas para solubilizar los compuestos descritos.

Los compuestos descritos también pueden formularse como un supositorio que puede prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas, mediante el uso de polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como el portador.

Los compuestos descritos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas modalidades, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco a una capa lipídica de forma que encapsula el fármaco, como se describe en la patente de EE. UU. núm. 5,262,564.

La administración inyectable parenteral se usa generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o surfactante.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con los métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % del compuesto descrito en peso o volumen.

El régimen de dosificación que utiliza el compuesto descrito se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto descrito en particular empleado. Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección.

Las cantidades de dosificación efectivas de los compuestos descritos, cuando se usan para los efectos indicados, varían de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto descrito según sea necesario para tratar la afección. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 0.5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto descrito, o, en un intervalo de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una modalidad, las composiciones están en forma de un comprimido que puede ranurarse.

Equivalentes

Si bien la presente tecnología se ha descrito junto con las modalidades específicas expuestas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de estas serán evidentes para los expertos en la técnica. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones pretenden estar dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

5

EJEMPLOS

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitantes. Si bien se describen más abajo modalidades particulares de la invención, un experto apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones. Las referencias a preparaciones llevadas a cabo de una manera similar a, o mediante el método general de, otras preparaciones, pueden abarcar variaciones en parámetros de rutina tales como tiempo, temperatura, condiciones del proceso de elaboración, cambios menores en las cantidades de reactivos, y similares.

Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas y símbolos como se usan en la presente. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de las abreviaturas y símbolos que no se definen en la presente descripción más abajo será evidente para los expertos en la técnica. En la descripción de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos.

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuosa
Ar	argón
CSA	ácido alcanforsulfónico
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
eq.	equivalente
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC	cromatografía líquida
M	molar
MeOH	metanol
MS	espectroscopía de masas

min	minutos
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
ta	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
sat.	saturado

A menos que se especifique de cualquier otra manera, la pureza y la identidad de los compuestos intermediarios o ilustrativos se evaluaron mediante HPLC-MS de última generación. Los métodos se describen más abajo.

5 Caracterización de los compuestos

Se usó el método A para los intermediarios. Se usó el método A o B para medir la pureza final de los compuestos como se indica en la presente descripción. La pureza (%) se determinó mediante HPLC o UPLC de fase inversa, mediante el uso de detección UV (254 nm). La estructura se confirmó mediante MS, mediante el uso del método de ionización por electropulverización positiva (ESI⁺) y se informó como [M+H]⁺, en referencia al ion molecular protonado.

Método A:

Sistema de UPLC: UPLC I BIN SOL MGR con detector PDA ACQUITY UPLC Clase I eK; columna: Columna Acquity BEH C18 (tamaño de partícula de 1.7 µm, dimensiones 50 mm x 2.1 mm); Las fases móviles: fase A (H₂O/formiato de amonio, pH 3.75 (A) o 9.2 (B)) y fase B (CH₃CN + 5 % H₂O/formiato de amonio, pH 3.75 (A) o 9.2 (B)) se usaron de acuerdo con los siguientes métodos:

Método A			
Tiempo (min)	Fase A	Fase B	Flujo (ml/min)
0.00	98.0	2.0	0.6
0.20	98.0	2.0	0.6
2.50	0.0	100.0	0.6
3.50	0.0	100.0	0.6
3.60	98.0	2.0	0.6
5.00	98.0	2.0	0.6

Espectrómetro de masas: ACQUITY QDa (Rendimiento) Xevo TQD. Ionización: electropulverización (polaridad: negativa y positiva). A menos que se indique de cualquier otra manera, los análisis duraron cinco minutos. En algunos casos, se realizaron análisis durante 10 min (*) o 30 min (**) como se indica.

5 Método B:

Sistema de HPLC: Waters 2695 LC con detector de matriz de fotodiodos Waters 996; columna: Columna XBridge C18 (tamaño de partícula de 3.5 µm, dimensiones 50 mm x 4.6 mm); Las fases móviles: fase A (H₂O/formiato de amonio, pH 9.2) y fase B (CH₃CN + 5 % H₂O/formiato de amonio, pH 9.2) se usaron de acuerdo con los siguientes métodos:

Método B			
Tiempo (min)	Fase A	Fase B	Flujo (ml/min)
0.00	100.0	0.0	2.00
1.00	100.0	0.0	2.00
25.00	0.0	100.0	2.00
27.00	0.0	100.0	2.00
27.10	100.0	0.0	2.00
30.00	100.0	0.0	2.00

10

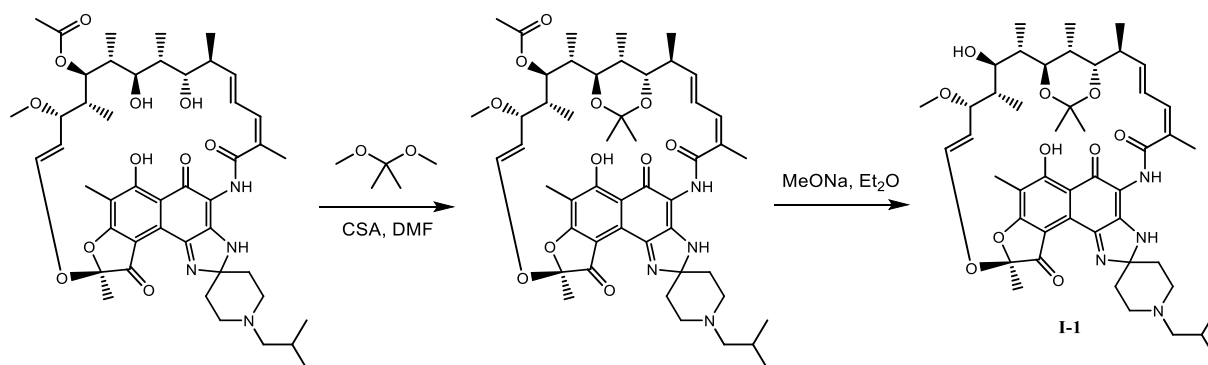
Espectrómetro de masas: Waters Alliance Micromass ZQ 2000. Ionización: electropulverización (polaridad: negativa y positiva).

Análisis de RMN

15 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DRX-300 o un espectrómetro Bruker de 500 MHz con una sonda TXI. Los desplazamientos químicos están en partes por millón (ppm). Las asignaciones se realizaron mediante el uso de espectros ¹H y ¹³C unidimensionales (1D) y los espectros HSQC, HMBC bidimensionales (2D).

20 Los compuestos de la presente invención se obtuvieron a partir de la rifabutina 25-OH libre (Intermediario I-1) preparada a partir de rifabutina disponible comercialmente como se muestra más abajo.

EJEMPLO 1: Síntesis de 21,23-acetonida-25-hidroxi-rifabutina (I-1)



Síntesis del intermediario I-1:

La rifabutina disponible comercialmente (40.0 g, 47.2 mmol) se disolvió en DMF seca (80 ml) a ta en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron secuencialmente 2,2-dimetoxi-propano (58.1 ml, 472 mmol) y ácido alcanforsulfónico (12.6 g, 54.3 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 26 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se vertió en una mezcla de solución ac. sat. de NaHCO₃ (700 ml) y agua (500 ml). El matraz de reacción se lavó con acetona (100 ml). La suspensión resultante se agitó en un baño de enfriamiento durante 10 min y se filtró. La torta se enjuagó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (100 ml) y agua (50 ml) y se secó al vacío a 40 °C durante 24 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM a 50 % de la mezcla DCM/MeOH/NH₄OH 90/9/1.5 en DCM) para proporcionar el 21,23-acetonido-rifabutina como un sólido de color púrpura (37.68 g, 90 % de rendimiento).

LC/MS A (ESI⁺): tr = 3.20 min, m/z [M+H]⁺ = 887.48, pureza UV: 97 % (254 nm).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.77-0.88 (m, 9H), 0.89-0.98 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.36-1.55 (m, 2H), 1.71-2.18 (m, 6H), 1.77 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.22-2.35 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.52-2.72 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.91-3.09 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 3.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 15.5, 10.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 14.82 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 7.89, 9.11, 9.99, 12.8, 18.0, 20.2, 20.3, 20.9, 23.5, 25.8, 34.1, 35.4, 36.0, 36.8, 40.8, 41.4, 51.5, 56.2, 66.3, 71.2, 74.6, 76.9, 78.9, 95.0, 100.1, 104.6, 106.1, 108.7, 111.6, 113.7, 115.3, 123.8, 125.5, 131.2, 132.6, 140.8, 140.9, 142.3, 155.2, 168.2, 168.9, 170.5, 172.2, 181.3, 192.7.

Se disolvió 21,23-acetonida-rifabutina (10.6 g, 11.9 mmol) en éter dietílico seco (500

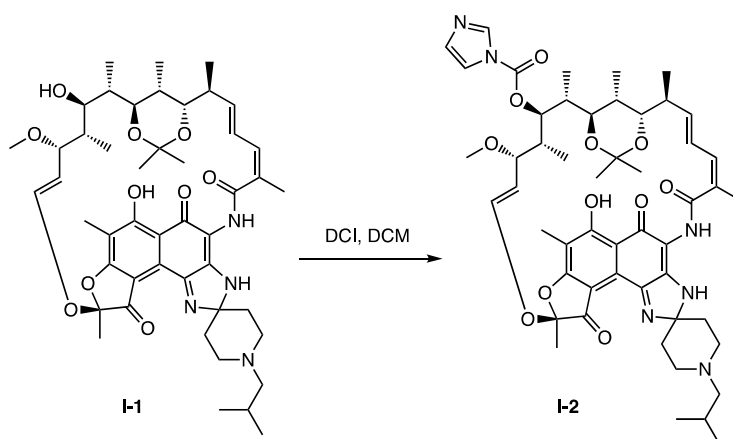
ml). La solución se enfrió a -10 °C con burbujeo de Ar. Después de 15 min, se añadió lentamente una solución de NaOMe (30 ml, 25 % en peso en MeOH). Se produjo precipitación y se añadió otra porción de éter dietílico (100 ml) para homogeneizar. Se añadió de nuevo solución de NaOMe (27.4 ml). La solución se agitó a -5 °C durante 10 min antes de retirar el
 5 baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. Se añadió solución ac. sat. de NaHCO₃ (400 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (400 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml) y se evaporaron para proporcionar el producto crudo deseado como un polvo negro-púrpura. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM a 50 % de la mezcla DCM/MeOH/NH₄OH
 10 90/9/1.5 en DCM). Después de la evaporación, el producto se volvió a disolver en acetona y se añadió lentamente en agua con agitación vigorosa. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó a 40 °C para producir 8.54 g del intermediario **I-1**.

LC/MS A (ESI⁺): tr = 2.98 min, m/z [M+H]⁺ = 845.59, pureza UV: 97 % (254 nm).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.74-
 15 0.84 (m, 9H), 0.86-0.96 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.43-1.66 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.75-2.11 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.47-2.71 (m, 2H), 2.85-3.09 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 15.5, 6.5 Hz, 1H), 6.05-6.16 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 15.5, 11.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 14.83 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 7.7, 8.4, 12.9, 17.8, 19.9, 20.0, 20.9, 21.0, 24.2, 25.5,
 20 25.8, 34.6, 35.2, 36.3, 39.7, 41.1, 51.4, 51.7, 56.2, 66.3, 71.0, 71.5, 75.5, 83.0, 95.0, 99.6, 104.9, 105.7, 108.6, 111.7, 111.8, 114.3, 124.1, 125.5, 132.0, 132.4, 140.3, 142.6, 142.7, 155.2, 168.2, 169.1, 171.3, 181.6, 191.2.

EJEMPLO 2: Síntesis de 25-carbonil-imidazol-21,23-acetonida-rifabutina (I-2)



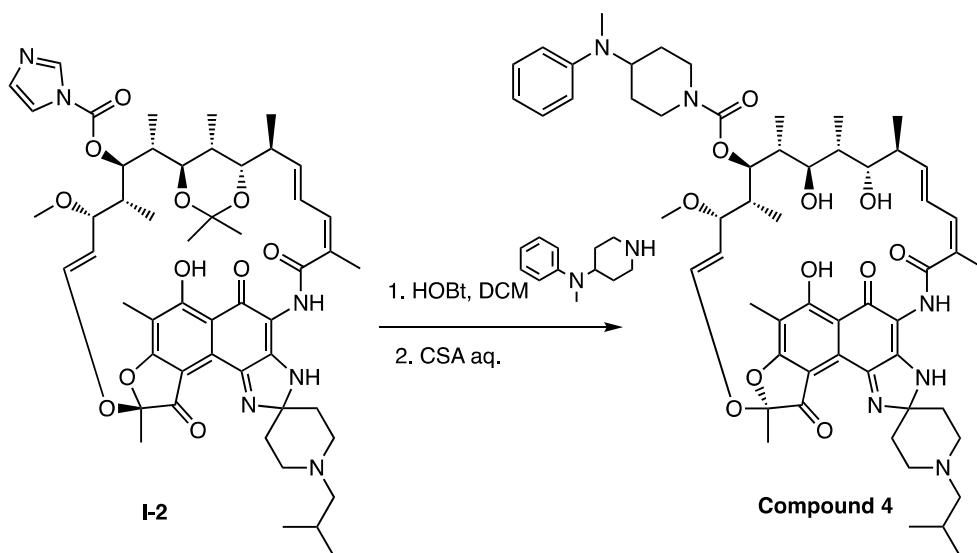
El intermediario I-1 (1.00 g, 1.18 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM anhidro (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió carbonildiimidazol (1.92 g, 11.80 mmol, 10 eq) y la reacción se agitó a ta. Después de 16 h, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se
5 filtró y se evaporó el DCM al vacío. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetona (de 100/0 a 60/40 sobre 20 CV) para producir 25-carbonilimidazol-21,23-acetonida-rifabutina como un sólido negro (m= 660 mg, rendimiento=59 %).

LC/MS A (ESI⁺): tr = 2.29 min, m/z [M+H]⁺ = 939.52, pureza UV: 99 % (254 nm).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 0.70-0.82 (m, 12H), 0.82-0.90
10 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.38-1.54 (m, 1H), 1.58-2.16 (m, 8H), 1.69 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.44-2.62 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.82-3.02 (m, 3H), 3.30 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 4.95-5.10 (m, 2H), 5.89 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 15.6, 10.6 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 2H), 8.46-8.92 (brs, 1H), 14.78 (s,
15 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 7.6, 9.4, 10.2, 12.7, 17.7, 19.9, 20.74, 20.76, 23.16, 25.4, 25.7, 26.7, 34.0, 35.3, 36.1, 36.6, 40.3, 40.6, 51.2, 51.4, 55.7, 66.2, 70.9, 76.0, 78.7, 79.5, 94.9, 99.9, 104.5, 105.7, 108.4, 111.5, 113.0, 113.7, 116.8, 123.8, 125.2, 130.3, 131.5, 132.0, 136.8, 140.0, 141.7, 142.3, 148.1, 154.9, 168.0, 168.7, 171.6, 181.2, 191.9.

20 EJEMPLO 3: Preparación del Compuesto 4



Se preparó una solución madre de 25-imidazo-carbonil-21,23-acetonida-rifabutina en DCM (0.025 mol/l). Se empacaron metil-fenil-piperidin-4-il-amina (101 mg, 0.053 mmol, 5 eq)

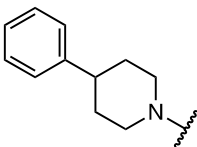
y HOBt (32 mg, 0.213 mmol, 20 eq.) en un reactor Kimble, después se añadieron 400 µl de la solución de 25-imidazo-carbonil-21,23-acetonida-rifabutina (I-2) en DCM (correspondiente a 10 mg, 0.010 mmol, 1 eq de 25-imidazo-carbonil-21,23-acetonida-rifabutina). La reacción se agitó a ta. Después de 5 días, se evaporó el DCM y se añadieron 600 µl de THF seguido de 600 µl de una solución 0.5 N de alcanforsulfónico en agua a la mezcla. La reacción se agitó a ta. Después de 16 h, la mezcla se depositó en una columna PoraPak (Rxn RP 6CC) equilibrada con agua. El producto se eluyó con 5 ml de agua, 5 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 5 ml de una solución de una solución de agua/ACN (90/10), 5 ml de agua y 10 ml de ACN. Los 10 ml de ACN se recolectaron, se congelaron y se liofilizaron para dar el producto deseado Compuesto 4 como un polvo púrpura.

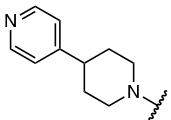
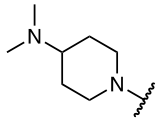
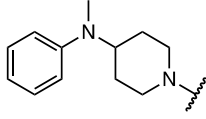
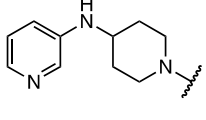
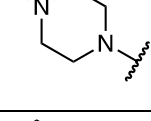
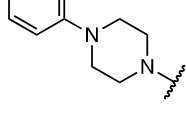
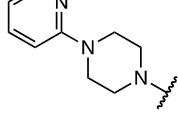
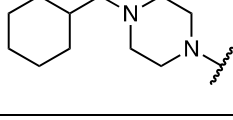
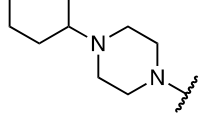
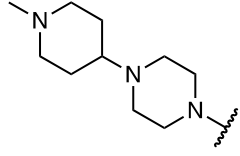
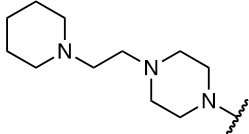
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.47-2.14 (m, 12H), 1.78 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.26-2.45 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.63-2.89 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.92-3.20 (m, 6H), 3.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.63-3.79 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 4.09-4.38 (m, 2H), 4.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.96-5.13 (m, 1H), 6.06 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 10.3, 0.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 15.6, 10.3 Hz, 1H), 6.72-6.85 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 14.85 (s, 1H).

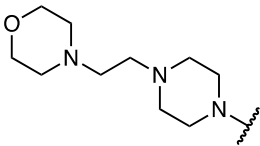
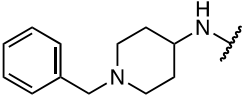
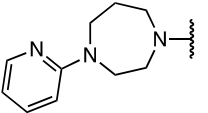
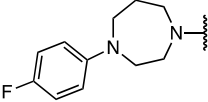
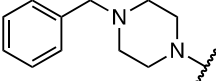
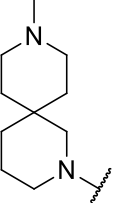
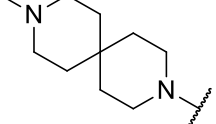
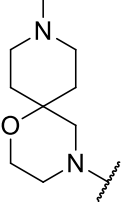
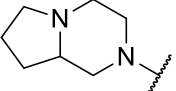
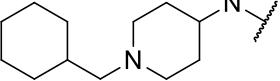
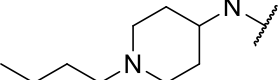
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.7, 8.9, 10.8, 11.6, 17.6, 20.4, 20.9, 21.7, 25.8, 29.1, 31.6, 33.3, 35.3, 36.1, 37.7, 37.8, 38.4, 44.2, 51.4, 51.5, 56.9, 57.1, 66.3, 73.1, 74.7, 77.3, 80.2, 94.4, 104.9, 107.2, 108.6, 112.0, 114.0, 114.1, 114.2, 115.8, 117.6, 124.4, 125.3, 129.3, 130.7, 133.3, 141.2, 142.2, 143.6, 149.8, 155.5, 156.1, 168.4, 168.5, 171.6, 181.4, 192.6.

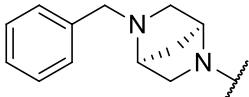
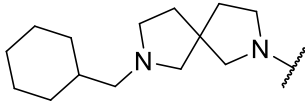
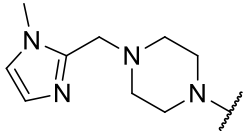
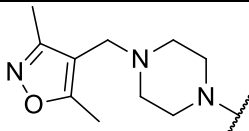
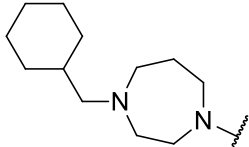
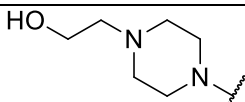
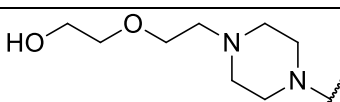
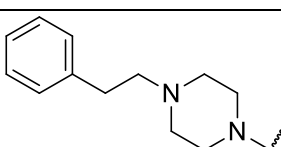
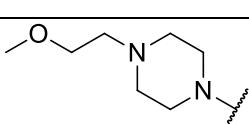
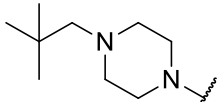
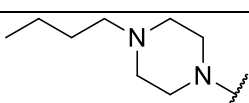
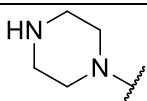
La Tabla 5 más abajo resume los compuestos ilustrativos de la invención (grupos R¹ y R² mostrados) que se prepararon de acuerdo con el protocolo del Ejemplo 3 anterior. Los datos para los compuestos 1-17 dados en la Tabla 5 se obtuvieron siguiendo el método analítico B. Los datos para los compuestos (20, 21, 24, 25, 29, 30, 32, 36-38, 41, 43, 44, 46 y 48-84) se obtuvieron siguiendo el método analítico A (*: 10 min de análisis; **: 30 min de análisis). Cuando la amina de partida se preparó originalmente como un clorhidrato, se añadió un exceso de TEA antes de la adición de I-2 para neutralizar la sal de clorhidrato.

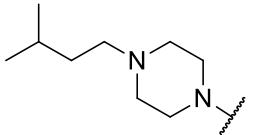
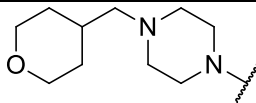
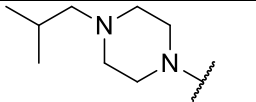
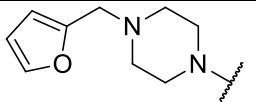
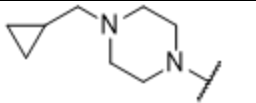
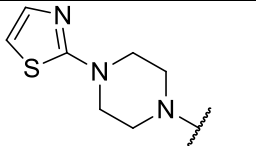
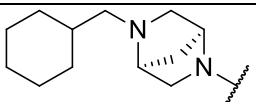
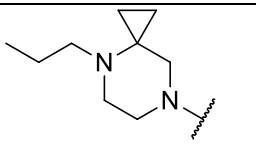
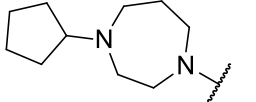
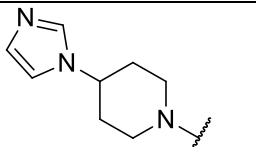
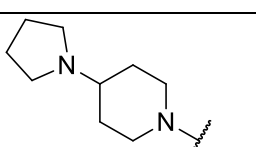
Tabla 5: Compuestos de la invención (grupos R¹ y R² mostrados)

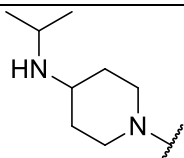
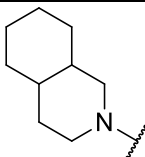
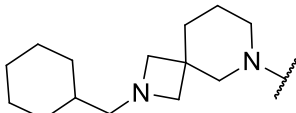
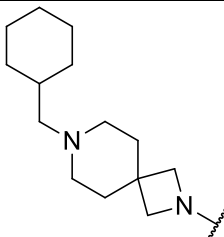
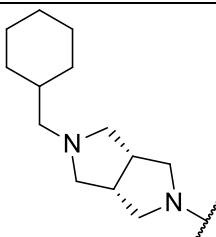
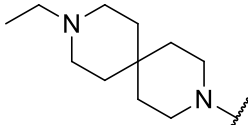
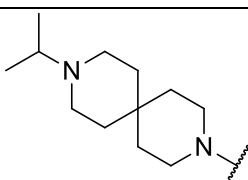
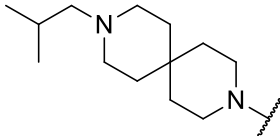
Comp	Estructura	PM	Tr	[M+H] ⁺
1		991.53	20.64	992.72

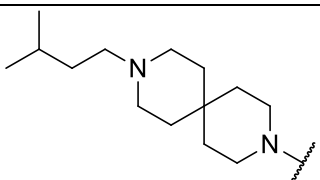
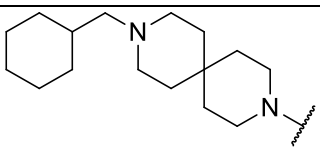
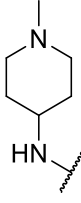
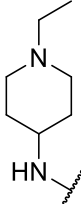
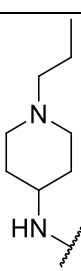
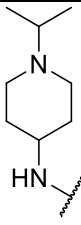
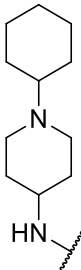
Comp	Estructura	PM	Tr	[M+H] ⁺
2		992.52	16.47	993.69
3		958.54	15.14	959.68
4		1020.55	20.58	1021.76
5		1007.53	16.02	1008.75
6		930.51	15.32	931.73
7		992.52	19.50	993.77
8		993.52	17.90	994.73
9		1012.58	22.87	1013.85
10		998.57	19.99	999.83
11		1013.58	14.52	1014.84
12		1027.59	15.69	1028.79

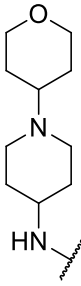
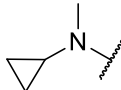
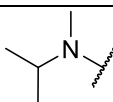
Comp	Estructura	PM	Tr	[M+H] ⁺
13		1029.57	14.48	1030.76
14		1020.55	18.45	1021.79
15		1007.53	17.70	1008.78
16		1024.53	19.28	1025.78
17		1006.54	19.47	1007.73
20**		998.57	9.73	999.59
21**		998.57	9.14	999.49
24**		1000.55	9.35	1001.59
25**		956.53	9.22	957.51
29*		1026.60	5.58	1027.68
30		986.57	2.77	987.67

Comp	Estructura	PM	Tr	[M+H] ⁺
32*		1018.54	4.68	1019.68
36*		1052.62	5.39	1053.77
37**		1010.55	9.50	1011.43
38**		1025.55	11.97	1026.53
41*		1026.60	4.23	1027.48
43*		960.52	3.48	961.56
44*		1004.55	3.30	1005.44
46**		1020.56	12.02	1021.58
48*		974.54	3.56	976.45
49**		986.57	13.84	987.64
50**		972.56	10.37	973.65
51**		916.49	13.12	917.45

Comp	Estructura	PM	Tr	[M+H] ⁺
52**		986.57	15.48	987.67
53		1014.57	2.32	1015.55
54		972.56	2.01	973.60
55**		996.52	11.86	997.49
56**		970.54	9.57	971.70
57**		999.48	12.40	1000.54
58		1024.59	1.94	1025.6
59**		984.56	15.05	985.72
60*		998.57	3.66	999.54
61*		981.52	3.62	982.55
62*		984.56	3.41	985.60

Comp	Estructura	PM	Tr	[M+H] ⁺
63*		972.56	3.45	973.65
64**		969.55	16.21	970.60
65*		1052.62	6.47	1053.64
66**		1052.62	18.16	1053.64
67*		1038.60	6.37	1039.57
68		1012.59	2.49	1013.66
69*		1026.60	2.58	1027.75
70*		1040.62	6.12	1041.74

Comp	Estructura	PM	Tr	[M+H] ⁺
71*		1054.64	6.48	1055.74
72*		1080.65	6.37	1081.61
73**		944.53	13.12	945.54
74**		958.54	13.62	959.63
75*		972.56	5.56	973.72
76**		972.56	14.78	973.57
77**		1012.59	10.34	1013.68

Comp	Estructura	PM	Tr	[M+H] ⁺
78*		1014.57	5.86	1015.70
82**		901.48	13.52	902.51
83**		903.50	14.18	904.51

Más abajo se dan datos analíticos adicionales (RMN) para el Compuesto 9:

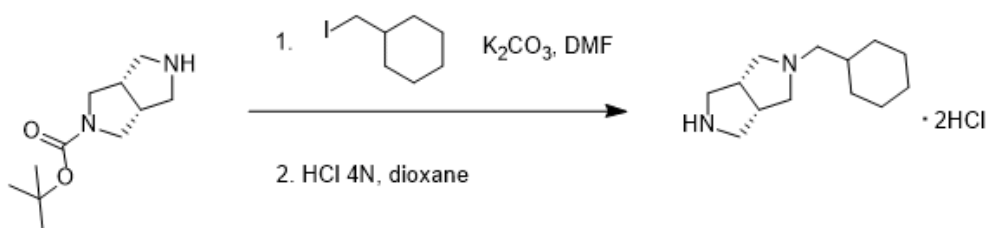
Compuesto 9 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -0.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84-0.93 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00-1.27 (m, 10H), 1.30-1.42 (m, 1H), 1.45-1.83 (m, 7H), 1.70 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.54-2.84 (m, 10H), 2.90-3.41 (m, 10H), 3.01 (s, 3H), 3.48-3.72 (m, 3H), 4.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.6, 7.4 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 15.6, 6.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 15.6, 10.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.33 (brs, 1H), 14.72 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.7, 8.8, 10.8, 11.25, 17.3, 20.4, 21.0, 21.9, 24.8, 26.0, 26.4, 31.8, 32.9, 34.3, 37.6, 38.4, 51.5, 51.8, 52.7, 56.9, 58.7, 64.7, 65.2, 72.5, 73.4, 76.7, 80.9, 92.6, 104.4, 107.3, 108.7, 111.8, 114.6, 115.1, 124.3, 124.8, 131.1, 133.1, 140.6, 142.0, 144.3, 156.0, 167.9, 168.2, 170.7, 171.4, 181.5, 192.7.

EJEMPLO 4: Preparación de la amina de acoplamiento usada para la síntesis del

Compuesto 67: Síntesis de diclorhidrato de cis-2-Boc-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol

Los grupos amina se funcionalizaron mediante alquilación y/o desprotección de Boc según fuera necesario antes de la conjugación con el intermediario I-2 como se describe en la presente descripción.



Etapa 1: En un vial de vidrio, se diluyeron (3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.707 mmol), K₂CO₃ (146 mg, 1.06 mmol) e yodometilciclohexano (238 mg, 1.06 mmol) con 5 ml de DMF y se agitaron a 70 °C durante 36 h. La mezcla se diluyó con H₂O, después se extrajo dos veces con EtOAc. A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera de NaCl 5 veces para eliminar la DMF. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta la sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH (100-0 a 95-5). El producto se obtuvo como un sólido translúcido, 197 mg, rendimiento del 90 %.

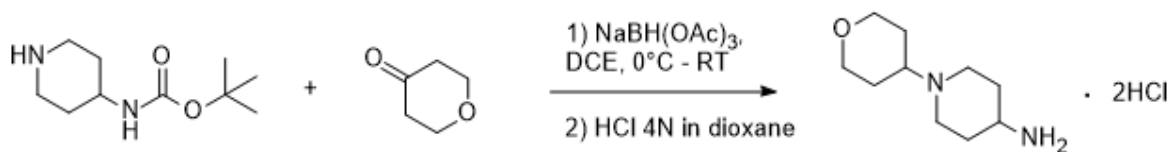
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.68 – 3.43 (m, 2H), 3.37 – 3.13 (m, 2H), 2.93 – 2.72 (m, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.58 (m, 5H), 1.46 (s, J = 5.5 Hz, 9H), 1.40 (m, 1H), 1.32 – 1.03 (m, 3H), 0.99 – 0.75 (m, 2H).

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml), después se añadió HCl (4 N en dioxano, 4 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 18 h a ta. Después de este tiempo, la suspensión se concentró hasta la sequedad para obtener un sólido blanco, 180 mg, rendimiento cuantitativo.

Los grupos de acoplamiento de amina de los compuestos 36, 52, 58, 59, 65, 66, 67, 70, 71 y 72 se prepararon como se describe en este Ejemplo.

EJEMPLO 5: Preparación de la amina de acoplamiento usada para la síntesis del Compuesto 78: Síntesis de diclorhidrato de 1-tetrahidropiran-4-ilpiperidin-4-amina

Los grupos amina se funcionalizaron mediante aminación reductora y/o desprotección de Boc según fuera necesario antes de la conjugación con el intermediario I-2 como se describe en la presente descripción.



Etapa 1: Se cargó un matraz de fondo redondo con N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (700 mg, 3.49 mmol) y DCE (15 ml), después la mezcla se llevó a 0 °C. La mezcla se

agitó a esta temperatura durante 5 minutos y a continuación se añadió tetrahidropiran-4-ona (0.389 ml, 4.19 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 g, 7 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento durante 18 h. Después de este tiempo, se añadió una cantidad mínima de MeOH y la mezcla se concentró hasta la sequedad, después se añadió EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta la sequedad para obtener un aceite incoloro, 905 mg, rendimiento del 91 %.

Etapas 2: El producto de la etapa anterior se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml), después se añadió HCl (4 N en dioxano, 8 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante la noche a ta. Después de este tiempo, la suspensión se concentró hasta la sequedad para obtener un sólido blanco, 810 mg, rendimiento del 90 %.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11.26 (d, J = 60.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 3H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 3.35 – 3.22 (m, 4H), 3.10 – 2.90 (m, 2H), 2.29 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 4H), 1.86 – 1.63 (m, 2H).

Los grupos de acoplamiento de amina de los compuestos 69 y 78 se prepararon como se describe en este Ejemplo.

EJEMPLO 6: Actividad antibacteriana

Los valores de MIC se determinaron mediante el método de microdilución en caldo de acuerdo con las guías de CLSI con las siguientes excepciones: La MIC contra *A. baumannii* se realizó en medio RPMI suplementado con FCS al 10 % y la MIC contra *M. abscessus* se realizó en caldo Middlebrook 7H9 suplementado con suplemento de crecimiento Middlebrook ADC (10 %; ver la columna “*M. abscessus* 7H9”). La MIC para *M. abscessus* se determinó una segunda vez en caldo Mueller Hinton con cationes ajustados estándar sin suplemento de crecimiento (ver la columna “*M. abscessus* MH”). Todos las demás MIC se realizaron en caldo Mueller Hinton con cationes ajustados estándar, suplementado con suplemento de crecimiento Middlebrook ADC (5 %) para las micobacterias de crecimiento lento (*M. xenopi*, *M. kansasii* y *M. avium*).

El siguiente procedimiento se aplica a todas las especies probadas, excepto para *M. xenopi*. A partir de una placa de cultivo fresca (de una noche a varios días en dependencia de la bacteria), las células se resuspendieron en solución salina al 0.9 % (p/v) y el inóculo bacteriano se preparó en el medio de prueba respectivo con 5x10⁵ CFU/ml. Para *M. xenopi*, el inóculo se preparó a partir de un cultivo líquido fresco (7H9+ADC). Los volúmenes apropiados de una

solución de 10 mg/ml de compuesto se dispensaron directamente en la placa de ensayo de 96 pocillos mediante el uso de un dispensador digital para crear series de dilución de dos veces de 32 a 0.002 µg/ml de concentración final para *A. baumannii* y *S. aureus*; de 16 a 0.016 µg/ml para *M. abscessus* y *M. avium*; y de 1 a 6×10^{-5} µg/ml para *M. kansasii* y *M. xenopi*. Finalmente se añadieron 100 µl de suspensión bacteriana a los compuestos. Las placas se cubrieron y se incubaron sin agitar a 35 °C durante 20 horas para *A. baumannii* y *S. aureus*; a 30 °C durante 4 días para *M. abscessus*; y a 37 °C durante 7 días (al menos) para *M. kansasii* (cubierto con papel de aluminio para evitar la exposición a la luz), *M. avium* y *M. xenopi*. Cada experimento contenía un antibiótico como control de calidad. La MIC se determinó visualmente como la concentración más baja de un compuesto que evita el crecimiento visible de la bacteria.

La actividad *in vitro* de los compuestos descritos en la presente descripción se determinó contra *S. aureus* (cepa UAMS-1625), *A. baumannii* (cepa HUMC1), *M. abscessus* (ATCC 19977), *M. kansasii* (ATCC 12478), *M. avium* (ATCC 25291) y *M. xenopi* (ATCC 19250). Los valores de MIC, dados en µg/ml, se dan en la Tabla 6, más abajo.

Tabla 6: Actividad *in vitro* de los compuestos descritos contra *A. baumannii*, *S. aureus*, *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. xenopi* y *M. avium*

Número de compuesto	<i>S. aureus</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>M. abscessus</i> 7H9	<i>M. abscessus</i> MH	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. avium</i>
Rifabutina	0.016	≤0.002	8	16			
1	0.5	0.25	0.125	0.5	0.004	0.03	0.125
2	0.125	0.016	0.125	0.25	0.0005	0.002	0.06
3	0.03	≤0.002	0.5	4			
4	0.5	0.125	0.25	1	0.002	0.016	0.25
5	0.125	0.004	1	4			
6	0.06	0.06	1	4			
7	0.5	0.125	0.125	0.5	0.001	0.008	0.25
8	0.25	0.25	0.125	0.5	0.0005	0.008	0.25
9	0.5	0.5	0.06	0.125	0.0002	0.016	0.125

Número de compuesto	<i>S. aureus</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>M. abscessus</i> 7H9	<i>M. abscessus</i> MH	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. avium</i>
10	0.25	0.06	0.06	0.06	0.0002	0.002	0.06
11	0.125	≤0.002	0.5	4			
12	0.125	≤0.002	0.5	1			
13	0.06	≤0.002	0.5	0.5			
14	0.125	0.004	0.25	0.25	0.0005	0.008	0.25
15	0.06	0.008	0.5	1			
16	0.25	0.03	1	2			
17	0.25	0.125	0.125	1	0.0005	0.004	0.125
20	0.06	≤0.016		1			
21	0.06	≤0.016		2	0.125	0.25	0.5
24	0.06	≤0.016		2			
25	0.03	≤0.016		2			
29	0.125	≤0.016		0.25			
30	0.06	≤0.016		0.5	0.016	0.06	0.125
32	0.25	0.03		0.5			
36	0.25	0.06		0.125			
37	0.03	≤0.016		2			
38	0.125	≤0.016		1			
41	1	0.06		0.125			
43	0.06	≤0.016		8			
44	0.03	≤0.016		4			
46	0.25	0.25		0.5			
48	0.06	≤0.016		1			
49	0.5	1		0.125			
50	0.125	0.03		0.25	0.008	0.008	0.125
51	0.016	≤0.001		4			

Número de compuesto	<i>S. aureus</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>M. abscessus</i> 7H9	<i>M. abscessus</i> MH	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. avium</i>
52	0.25	0.06		0.125			
53	0.125	0.004		0.125			
54	0.125	0.03		0.06			
55	0.125	≤0.016		2			
56	0.125	≤0.016		0.25	0.004	0.008	0.06
57	0.06	0.03		0.5			
58	0.125	0.03		0.125			
59	0.25	0.03		0.125			
60	0.06	≤0.016		0.25			
61	0.03	≤0.016		4			
62	0.06	≤0.016		1			
63	0.06	≤0.016		2	0.125	0.25	0.5
64	1	0.5		4			
65	0.5	0.004		0.125			
66	0.125	0.004		0.125			
67	1	0.06		0.125	0.003	0.004	0.016
68	0.06	0.003		1			
69	0.125	0.002		1			
70	0.125	0.004		0.25			
71	0.25	0.008		0.25			
72	0.25	0.06		0.25	0.0004	0.008	0.03
73	0.03	0.001		1			
74	0.03	≤0.001		2			
75	0.06	0.001		1			
76	0.03	≤0.001		2			
77	0.06	≤0.016		1	0.03	0.06	0.25
78	0.06	≤0.001		2			

Número de compuesto	<i>S. aureus</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>M. abscessus</i> 7H9	<i>M. abscessus</i> MH	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. avium</i>
82	0.06	0.008		4			
83	0.125	0.016		2			