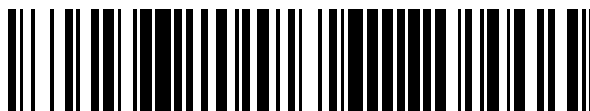


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 687**

51 Int. Cl.:

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012** **E 12716624 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014** **EP 2694488**

54 Título: **Derivados de isoxazol útiles como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

08.04.2011 US 201161473540 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.01.2015

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**ABRAMITE, JOSEPH A.;
BROWN, MATTHEW F.;
CHEN, JINSHAN MICHAEL;
MELNICK, MICHAEL;
MONTGOMERY, JUSTIN I. y
REILLY, USA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 687 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoxazol útiles como agentes antibacterianos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de ácido hidroxámico novedosos. La invención también se refiere a compuestos para usar en el tratamiento de infecciones bacterianas (especialmente infecciones gram-negativas) y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

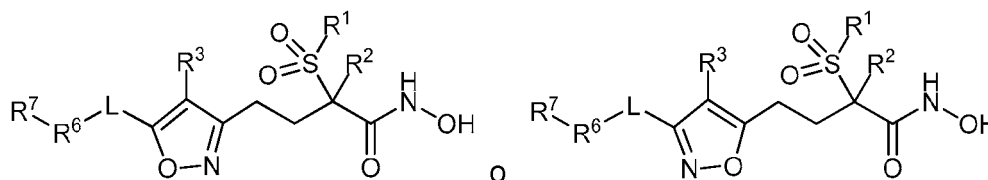
Antecedentes de la invención

La infección por bacterias gram-negativas tales como *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias que producen β -lactamasa de amplio espectro (ESBL) y *Acinetobacter baumannii* es un problema de salud importante, especialmente en el caso de infecciones adquiridas en hospitales. Además, hay un nivel creciente de resistencia a las terapias de antibióticos actuales, que limitan gravemente las opciones de tratamiento. Por ejemplo, en 2002, el 33 % de las infecciones con *Pseudomonas aeruginosa* de las unidades de cuidados intensivos fueron resistentes a fluoroquinolonas, mientras que la resistencia a imipenem fue del 22 % (CID 42: 657-68, 2006). Además, las infecciones resistentes a múltiples medicamentos (MDR) se están también incrementando en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, MDR se incrementó del 4 % en 1992 al 14 % en 2002 (Biochem Pharm 71: 991, 2006).

Las bacterias gram-negativas son únicas en que su membrana externa contiene lipopolisacárido (LPS), que es crucial para mantener integridad de membrana y es esencial para la viabilidad bacteriana (revisado en el documento Ann. Rev. Biochem 76: 295-329, 2007). El componente lipídico principal de LPS es Lípido A y la inhibición de biosíntesis de Lípido A es letal para las bacterias. El Lípido A se sintetiza en la superficie citoplásmica de la membrana interna bacteriana por medio de una ruta que consiste en nueve enzimas diferentes. Estas enzimas están altamente conservadas en la mayoría de las bacterias gram-negativas. LpxC [UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-N-acetilglucosamina deacetilasa] es la enzima que cataliza la primera etapa comprometida en la ruta de biosíntesis del Lípido A, la eliminación del grupo N-acetilo de UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-N-acetilglucosamina. LpxC es una enzima dependiente de Zn^{2+} que no tiene homólogo en mamíferos lo que hace de ella una buena diana para el desarrollo de antibióticos novedosos. Se han comunicado varios inhibidores de LpxC con afinidad nM baja (Biochemistry 45: 7940-48, 2006).

Sumario de la invención

Se ha descubierto una nueva clase de inhibidores de LpxC. Estos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden representarse por Fórmula I y Fórmula II dadas a continuación:



Fórmula I

Fórmula II

en las que

R^1 es alquilo (C_1 - C_3);

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_3);

R^3 es hidrógeno, alcoxi (C_1 - C_3), alquilo (C_1 - C_3), ciano, haloalcoxi (C_1 - C_3), haloalquilo (C_1 - C_3), halógeno, o hidroxilo; L es un enlace, $-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p$, o $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p$;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1 - C_6), alquilcarbonilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_8), cicloalquil (C_3 - C_8)alquilo (C_1 - C_6), o formilo; n es 0, 1, 2, 3, o 4; p es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^6 es alcoxi (C_1 - C_6)alquilo (C_1 - C_6), alcoxycarbonilo (C_1 - C_6), alcoxycarbonil (C_1 - C_6)- NR^4 -alquilo (C_1 - C_6), alquiltio (C_1 - C_6)alquilo (C_1 - C_6), alquiltiocarbonilo (C_1 - C_6), arilo (C_6 - C_{12}), ariloxi (C_6 - C_{12}), ariltio (C_6 - C_{12}), aril (C_6 - C_{12})- NR^4 -, cicloalquilo (C_3 - C_8), cicloalquilo (C_3 - C_8), cicloalquiltio (C_3 - C_8), cicloalquil (C_3 - C_8)- NR^4 -, heteroarilo (C_5 - C_{12}), heteroariloxi (C_5 - C_{12}), heteroariltio (C_5 - C_{12}), heteroaril (C_5 - C_{12})- NR^4 -, heterociclo (C_3 - C_{13}), heterociclotio (C_3 - C_{13}), heterociclo (C_3 - C_{13})- NR^4 -, hidroxialquilo (C_1 - C_{10}), mercaptoalquilo (C_1 - C_6), (NR^4R^5) alquilo, o (NR^4R^5) carbonilo; y

R^7 está ausente, es arilo (C_6 - C_{12}), aril (C_6 - C_{12})alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_8), cicloalquil (C_3 - C_8)alquilo (C_1 - C_6),

heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroaril (C₅-C₁₂)alquilo (C₁-C₆), heterociclo (C₃-C₁₃), o heterociclo (C₃-C₁₃)-alquilo (C₁-C₆).

Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II presentan actividad antibacteriana, especialmente contra organismos gram-negativos. Se pueden usar para tratar infecciones bacterianas en mamíferos, especialmente en seres humanos. Los compuestos se pueden usar también para aplicaciones veterinarias, tales como tratar infecciones en el ganado y en animales de compañía.

Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II son útiles para tratar una diversidad de infecciones; especialmente infecciones gram-negativas incluyendo neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo aquellas en pacientes con fibrosis quística), *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones del pie diabético, osteomielitis e infecciones del sistema nervioso central.

Con el fin de simplificar la administración, los compuestos se mezclarán típicamente con al menos un excipiente y se formularán dentro de una forma de dosificación farmacéutica. Ejemplos de tales formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, soluciones/suspensiones para inyección, aerosoles para inhalación, crema/pomadas para uso tópico,ótico u oftálmico y soluciones/suspensiones para ingestión oral.

Descripción detallada de la invención

Las cabeceras en este documento solo se están utilizando para acelerar su revisión por el lector. No deberían constituirse como limitando la invención ni las reivindicaciones en modo alguno.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II en las que R¹ es alquilo (C₁-C₃); R² es alquilo (C₁-C₃); R³ es hidrógeno; L es un enlace, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p-, o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-; R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈); n es 0, 1, o 2; p es 0, 1, o 2; R⁶ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcocixarbonilo (C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₂), ariloxi (C₆-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo (C₅-C₁₂), hidroalquilo (C₁-C₁₀), o (NR⁴R⁵)carbonilo; y R⁷ está ausente o es heterociclo (C₃-C₁₃).

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II en las que R¹ es metilo; R² es metilo; R³ es hidrógeno; L es un enlace, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p-, o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-; R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈); n es 0, 1, o 2; p es 0, 1, o 2; R⁶ es arilo (C₆-C₁₂) o ariloxi (C₆-C₁₂), en los que el grupo arilo (C₆-C₁₂) para cada uno es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son independientemente alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halo(C₁-C₆)alcoxi, halógeno, o metilendioxi; y R⁷ está ausente o es heterociclo (C₃-C₁₃), en el que el heterociclo (C₃-C₁₃) es morfolinilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II en las que R¹ es metilo; R² es metilo; R³ es hidrógeno; L es un enlace, -(CH₂)₂-, -O(CH₂)-, -(CH₂)O(CH₂)-, -S(CH₂)-, -(CH₂)₂NR⁴(CH₂)-, -SO₂NR⁴(CH₂)-, o -CONR⁴(CH₂)-; R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈); R⁶ es arilo (C₆-C₁₂) o ariloxi (C₆-C₁₂), en los que el grupo arilo (C₆-C₁₂) para cada uno es fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes que son independientemente alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), halógeno, o metilendioxi; y R⁷ está ausente o es heterociclo (C₃-C₁₃), en el que el heterociclo (C₃-C₁₃) es morfolinilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II en los que R¹ es metilo; R² es metilo; R³ es hidrógeno; L es un enlace, -(CH₂)₂-, -O(CH₂)-, -(CH₂)O(CH₂)-, -S(CH₂)-, -(CH₂)₂NR⁴(CH₂)-, -SO₂NR⁴(CH₂)-, o -CONR⁴(CH₂)-; R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈); R⁶ es arilo (C₆-C₁₂) o ariloxi (C₆-C₁₂), en los que el grupo arilo (C₆-C₁₂) para cada uno es fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes que son independientemente alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), halógeno, o metilendioxi; y R⁷ está ausente.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II en las que R¹ es metilo; R² es metilo; R³ es hidrógeno; L es un enlace, -(CH₂)₂-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p-, o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-; R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈); n es 0, 1, o 2; p es 0, 1, o 2; R⁶ es heteroarilo (C₅-C₁₂), en el que el heteroarilo (C₅-C₁₂) es piridinilo, quinolinilo, o tienilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 sustituyente que es alquilo (C₁-C₆) o halógeno; y R⁷ está ausente.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II en las que R¹ es metilo; R² es metilo; R³ es hidrógeno; L es un enlace; R⁶ es heteroarilo (C₅-C₁₂), en el que el heteroarilo (C₅-C₁₂) es piridinilo, quinolinilo, o tienilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 sustituyente que es alquilo (C₁-C₆) o halógeno; y R⁷ está ausente.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II en las que R¹ es metilo; R² es metilo; R³ es hidrógeno; L es un enlace, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p-, o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-; R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈); n es 0, 1, o 2; p es 0, 1, o 2; R⁶ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcocixarbonilo

(C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), o (NR⁴R⁵)carbonilo, en el que el cicloalquilo (C₃-C₈) es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente que es hidroxilo; y R⁷ está ausente.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II en las que R¹ es metilo; R² es metilo; R³ es hidrógeno; L es un enlace, -(CH₂)-, -O(CH₂)-, -NR⁴(CH₂)-, o -NR⁴CO-; R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈); R⁶ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), o (NR⁴R⁵)carbonilo, en el que el cicloalquilo (C₃-C₈) es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente que es hidroxilo; y R⁷ está ausente.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o Fórmula II en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o II para usar en un procedimiento de tratamiento de infecciones bacterianas.

En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II en la realización de un medicamento para infecciones bacterianas.

Definiciones

- 15 Como se usan por toda esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique específicamente lo contrario. El plural y el singular se tratarían como intercambiables, aparte de la indicación de número:

20 El término "alqueno (C₂-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir una cadena de hidrocarburos que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alqueno (C₂-C₆) incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

25 El término "alcoxi (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "alcoxi (C₁-C₃)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilo (C₁-C₃), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos de alcoxi (C₁-C₃) incluyen metoxi, etoxi, propoxi y 2-propoxi (isopropoxi).

30 El término "alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alcoxi (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

35 El término "alcoxycarbonilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alcoxi (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alcoxycarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.

40 El término "alcoxycarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alcoxycarbonilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxycarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, 3-metoxycarbonilpropilo, 4-etoxycarbonilbutilo y 2-terc-butoxycarboniletilo.

45 El término "alcoxycarbonilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alcoxi (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo, según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alcoxisulfonilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

El término "alquilo (C₁-C₃)" como se usa en el presente documento, quiere decir un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo (C₁-C₃) incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

50 El término "alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "alquilo (C₁-C₁₀)" como se usa en el presente documento, quiere decir un hidrocarburo de cadena lineal o

ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

5 El término "alquilcarbonilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

10 El término "alquilcarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilcarbonil (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo y 3-oxopentilo.

15 El término "alquilcarboniloxi (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilcarbonilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alquilcarboniloxi (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.

El término "alquilsulfonilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo, según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo (C₁-C₆) incluyen, pero no están limitados a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

20 El término "alquilsulfonilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo, según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo (C₁-C₆) incluye, pero no están limitados a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

25 El término "alquilsulfonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilsulfonilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento.

El término "alquiltio (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de alquiltio (C₁-C₆) incluyen, pero no están limitados a, metiltio, etiltio, terc-butiltio y hexiltio.

30 El término "alquiltio (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo alquiltio (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alquiltio (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, metiltiometil y 2-(etiltio)etil.

35 El término "alquinilo (C₂-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir una cadena lineal o ramificada de grupo de hidrocarburos que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo (C₂-C₆) incluyen, pero no se limitan a, acetenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

40 El término "arilo (C₆-C₁₂)", como se usa en el presente documento, quiere decir fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo condensado a un cicloalquilo, o un fenilo condensado a un cicloalquenilo. El arilo bicíclico está unido al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido en el arilo bicíclico. Ejemplos representativos de grupos arilo bicíclicos incluyen, aunque no están limitados a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo.

45 Los grupos arilo (C₆-C₁₂) de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxisulfonilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), alquilcarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquilcarboniloxi (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquinilo (C₂-C₆), carboxi, carboxialquilo (C₁-C₆), ciano, cianoalquilo (C₁-C₆), etilendioxo, formilo, haloalcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), mercapto, metilendioxo, nitro, oxo, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)carbonilo, (NZ¹Z²)carboniloxi, (NZ¹Z²)sulfonilo, o (NZ¹Z²)sulfonilalquilo (C₁-C₆). Ejemplos representativos de arilo sustituido incluyen, pero no están limitados a, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, cianofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-difluorometoxi-3-metilfenilo y 2,3,4-trifluorofenilo.

El término "aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo arilo (C₆-C₁₂),

según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C_1-C_6), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de aril (C_6-C_{12})alquilo (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naftil-2-iletilo.

5 El término "aril (C_6-C_{12})-NR⁵-" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo arilo (C_6-C_{12}), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo -NR⁵-.

El término "ariloxi (C_6-C_{12})" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo arilo (C_6-C_{12}), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de ariloxi (C_6-C_{12}) incluyen, pero no se limitan a, fenoxi y naftaleniloxi.

10 El término "ariltio (C_6-C_{12})" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo arilo (C_6-C_{12}), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de ariltio (C_6-C_{12}) incluyen, pero no se limitan a, feniltio y naftaleniltio.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo -C(O)-.

El término "carboxi" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo -CO₂H.

15 El término "carboxialquilo (C_1-C_6)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo carboxi, según se define en el presente documento, está unido a un resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C_1-C_6).

El término "ciano" tal como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo -CN.

20 El término "cianoalquilo (C_1-C_6)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo ciano, según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C_1-C_6), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

El término "cicloalquenilo (C_5-C_8)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de cicloalquenilo (C_5-C_8) incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

25 El término "cicloalquilo (C_3-C_8)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene desde 3 hasta 8 carbonos, ejemplos de cicloalquilo (C_3-C_8) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

30 Los grupos cicloalquilo (C_3-C_8) de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente alquenilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alcoxycarbonilo (C_1-C_6), alcoxycarbonil (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alcoxisulfonilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilcarbonilo (C_1-C_6), alquilcarbonil (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alquilcarboniloxi (C_1-C_6), alquilsulfonilo (C_1-C_6), alquilsulfonilo (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), alquinilo (C_2-C_6), carboxi, carboxialquilo (C_1-C_6), ciano, cianoalquilo (C_1-C_6), etilendioxi, formilo, haloalcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), halógeno, hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), mercapto, nitro, oxo, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)carbonilo, (NZ¹Z²)carboniloxi, (NZ¹Z²)sulfonilo, o (NZ¹Z²)sulfonilalquilo (C_1-C_6).

35 El término "cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo cicloalquilo (C_3-C_8), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C_1-C_6), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6) incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

40 El término "cicloalquil (C_3-C_8)-NR⁵-" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo cicloalquilo (C_3-C_8), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo -NR⁵-.

45 El término "cicloalquiloxi (C_3-C_8)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo cicloalquilo (C_3-C_8), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de cicloalquiloxi (C_3-C_8) incluyen, pero no están limitados a, ciclopropiloxi, 2-ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y 4-cicloheptiloxi.

El término "cicloalquiltio (C_3-C_8)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo cicloalquilo (C_3-C_8), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de cicloalquiloxi (C_3-C_8) incluyen, pero no están limitados a, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y cicloheptiltio.

50 El término "etilendioxi" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo -O(CH₂)₂O- en el que los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos al resto molecular parental a través de un átomo de carbono que forma un anillo de 5 miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos al resto molecular parental a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de seis miembros.

El término "formilo" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo -C(O)H.

El término "halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento, quiere decir -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalcoxi (C₁-C₃)" como se usa en el presente documento, quiere decir al menos un halógeno, según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi (C₁-C₃), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de haloalcoxi (C₁-C₃) incluye, pero no están limitados a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir al menos un halógeno, según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de haloalquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "haloalquilo (C₁-C₃)" como se usa en el presente documento, quiere decir al menos un halógeno, según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₃), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de haloalquilo (C₁-C₃) incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo (C₅-C₁₂)", como se usa en el presente documento, quiere decir un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste en dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y/o opcionalmente un átomo de oxígeno o de azufre. El anillo de 6 miembros consiste en tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros está conectado al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o de cualquier átomo de carbono contenido en el heteroarilo. Ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no están limitados a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado a un fenilo, o en un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquilo, o en un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalqueno, o en un heteroarilo monocíclico condensado a un heteroarilo monocíclico. El heteroarilo monocíclico y el heteroarilo bicíclico están conectados al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o de cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo monocíclico o en el heteroarilo bicíclico. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no están limitados a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisquinolinilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo y tienopiridinilo.

Los grupos heteroarilo (C₅-C₁₂) de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcocarbonilo (C₁-C₆), alquiloalcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquiloisulfonilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), alquilcarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquilcarboniloxi (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquinilo (C₂-C₆), carboxi, carboxialquilo (C₁-C₆), ciano, cianoalquilo (C₁-C₆), etilendioxo, formilo, haloalcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), mercapto, nitro, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)carbonilo, (NZ¹Z²)carboniloxi, (NZ¹Z²)sulfonilo, o (NZ¹Z²)sulfonilalquilo (C₁-C₆). Los grupos heteroarilo de la invención que están sustituidos pueden ser como tautómeros. La presente invención abarca todos los tautómeros incluyendo los tautómeros no aromáticos.

El término "heteroaril (C₅-C₁₂)alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo heteroarilo (C₅-C₁₂), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de heteroaril (C₅-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no están limitados a, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, 6-cloropiridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilo, (6-(ciano)piridin-3-il)metilo, (2-(ciano)piridin-4-il)metilo, (5-(ciano)piridin-2-il)metilo, (2-(cloro)piridin-4-il)metilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-il)propilo, tien-2-ilmetilo y tien-3-ilmetilo.

El término "heteroaril (C₃-C₁₂)-NR⁵-" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo heteroarilo (C₅-C₁₂), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo NR⁵.

El término "heteroariloxi (C₅-C₁₂)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo heteroarilo (C₅-C₁₂), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de heteroariloxi (C₅-C₁₂) incluyen, pero no están limitados a, fur-3-iloxi, 1H-imidazol-2-iloxi, 1H-imidazol-4-iloxi, piridin-3-iloxi, 6-cloropiridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, (6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi, (6-(ciano)piridin-3-il)oxi, (2-(ciano)piridin-4-il)oxi, (5-(ciano)piridin-2-il)oxi, (2-(cloro)piridin-4-il)oxi, pirimidin-5-iloxi, pirimidin-2-iloxi, tien-2-iloxi y tien-3-iloxi.

El término "heteroariltio (C₅-C₁₂)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo cicloalquilo (C₅-C₁₂), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de heteroariltio (C₅-C₁₂) incluyen, pero no se limitan a, piridin-3-iltio y quinolin-3-iltio.

El término "heterociclo (C₃-C₁₃)" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento, quiere decir un heterociclo

- monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo bicíclico consiste en un heterociclo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno. El heterociclo monocíclico y el heterociclo bicíclico están conectados al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o de cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo. Ejemplos representativos de heterociclo (C₆-C₁₃) incluyen, pero no están limitados a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolina sulfona), tiopirano y tritiano.
- Los grupos heterociclo (C₃-C₁₃) de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alqueno (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxisulfonilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), alquilcarbonil (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquilcarboniloxi (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquino (C₂-C₆), carboxi, carboxialquilo (C₁-C₆), ciano, cianoalquilo (C₁-C₆), etilendioxi, formilo, haloalcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), halógeno, hidroxi, hidroxi alquilo (C₁-C₆), mercapto, nitro, oxo, -NZ¹Z², (NZ¹Z²)carbonilo, (NZ¹Z²)carboniloxi, (NZ¹Z²)sulfonilo, o (NZ¹Z²)sulfonilalquilo (C₁-C₆).
- El término "heterociclo (C₃-C₁₃)alquilo (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un heterociclo (C₅-C₁₃), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento.
- El término "heterociclo (C₃-C₁₃)-NR⁵-" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo heterociclo (C₅-C₁₃), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo NR⁵.
- El término "heterocicloxi (C₃-C₁₃)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo heterociclo (C₅-C₁₃), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.
- El término "heterociclotio (C₃-C₁₃)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo heterociclo (C₅-C₁₃), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de heteroarilitio incluye, pero no están limitados a, piridin-3-iltio y quinolin-3-iltio.
- El término "hidroxi" tal como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo -OH.
- El término "hidroxialquilo (C₁-C₁₀)" como se usa en el presente documento, quiere decir que al menos un grupo hidroxilo, según se define en el presente documento, está adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₁₀), según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de hidroxialquilo (C₁-C₁₀) incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, 2-etil-4-hidroxiheptilo, 5,6-dihidroxiocetilo y 9-hidroxinonilo.
- El término "hidroxialquiltio (C₁-C₆)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo hidroxialquilo (C₁-C₆), según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de azufre.
- El término "mercapto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -SH.
- El término "mercaptoalquilo (C₁-C₁₀)" como se usa en el presente documento, quiere decir que al menos un grupo mercapto, según se define en el presente documento, está adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo (C₁-C₁₀), según se define en el presente documento.
- El término "metilendioxi" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo -O(CH₂)O- en el que los átomos de oxígeno del grupo metilendioxi están unidos al resto molecular parental a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de cinco miembros.
- El término "nitro", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO₂.
- El término "NZ¹Z²" como se usa en el presente documento, quiere decir dos grupos, Z¹ y Z², que están unidos al resto molecular parental a través de un átomo de hidrógeno. Z¹ y Z² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), o formilo. Ejemplos representativos de NZ¹Z² incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, butilamino, dietilamino, dimetilamino, etilmetilamino y formilamino.
- El término "(NZ¹Z²)carbonilo" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo NZ¹Z², según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de (NZ¹Z²)carbonilo incluyen, pero no están limitados a,

aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " NZ^1Z^2 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo NZ^1Z^2 , según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), según se define en el presente documento.

- 5 El término " (NZ^1Z^2) carbonilo" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo (NZ^1Z^2) carbonilo, según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término " (NZ^1Z^2) sulfonilo" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo NZ^1Z^2 , según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo, según se define en el presente documento. Ejemplos representativos de (NZ^1Z^2) sulfonilo incluyen, pero no están limitados a, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

10 El término " (NZ^1Z^2) carbonilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo (NZ^1Z^2) carbonilo, según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), según se define en el presente documento.

15 El término " (NZ^1Z^2) tiocarbonilo" como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo (NZ^1Z^2) tiocarbonilo, según se define en el presente documento, adjunto al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "oxo" como se usa en el presente documento quiere decir un resto (=O).

El término "sulfonilo" como se usa en el presente documento, se refiere a $-\text{S}(\text{O})-$.

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-\text{SO}_2-$.

20 El término "isómero" como se usa en el presente documento, quiere decir "estereoisómero" y "isómero geométrico" según se define a continuación.

El término "estereoisómero" como se usa en el presente documento, significa compuestos que poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración (R) o en la (S). Estereoisómeros incluye todas las formas diastereómeras, enantiómeras y epímeras así como racematos y mezclas de los mismos.

25 El término "isómero geométrico" como se usa en el presente documento, quiere decir compuestos que pueden existir en formas cis, trans, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z) así como mezclas de los mismos.

Compuestos de "Fórmula I", "Fórmula II" y "compuestos de la invención" se usan intercambiamente por toda la solicitud y deben tratarse como sinónimos.

El término "paciente" como se usa en el presente documento, quiere decir animales de sangre caliente tales como, por ejemplo, ganado, cobayas, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos.

30 La expresión "farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, indica que la sustancia o composición puede ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

35 La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento, quiere decir una cantidad de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II que, cuando se administra a un paciente, proporciona el efecto deseado, es decir, reducción en la gravedad de los síntomas asociados con una infección bacteriana, disminución del número de bacterias en el tejido afectado y/o evitación de que las bacterias se incrementen en número en el tejido afectado (localizado o sistémico).

40 El término "tratar" como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de los compuestos para mitigar, aliviar, o ralentizar la progresión de la infección (o afección) bacteriana del paciente o cualquier daño del tejido asociado con la enfermedad.

45 La fase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra manera, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son básicos por naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellas que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)]. Los compuestos de la presente invención que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

La invención se refiere también a sales de adición de bases de los compuestos de la invención. Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar estas sales de bases de la presente invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero no están limitadas a aquellas derivadas de tales cationes farmacéuticamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de amonio o sales de adición de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina (meglumina) y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos no limitantes de sales de bases adecuadas incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatrina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. Las hemisales de ácidos y bases pueden formarse también, por ejemplo sales de hemisulfato o hemicalcio. Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención se conocen por alguien de habilidad en la técnica.

Ciertos de los compuestos de Fórmula I y de Fórmula II pueden existir como isómeros geométricos. Los compuestos de la Fórmula I y de la Fórmula II pueden poseer uno o más centros asimétricos, existiendo así como dos o más formas estereoisómeras. La presente invención incluye el uso de todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los compuestos de Fórmula I y de Fórmula II y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales se pueden obtener por separación quiral o usando el enantiómero relevante en la síntesis.

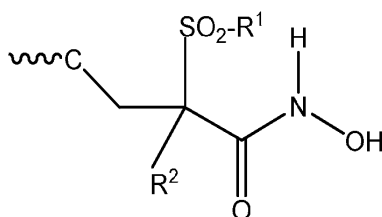
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la presente invención. Los compuestos pueden existir también en uno o más estados cristalinos, es decir polimorfos, o pueden existir como sólidos amorfos. Todas las formas tales están abarcadas por las reivindicaciones.

Se describen profármacos de los compuestos de fórmula I o II. Así ciertos derivados de los compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, al ser administrados en o sobre el organismo, convertirse en los compuestos de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos" Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Se describen compuestos de fórmula I o II que contienen grupos protectores. Un experto en la técnica también apreciará que se pueden preparar además compuestos de la invención con ciertos grupos protectores que son útiles para purificación o almacenamiento y que pueden eliminarse antes de la administración a un paciente. La protección y desprotección de grupos funcionales se describen en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

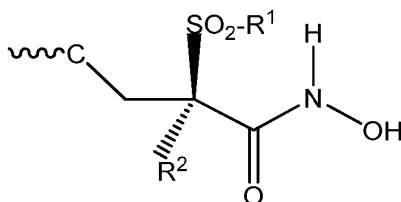
También se describen en el presente documento compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los referidos en la Fórmula I y la Formula II, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I o II son por ejemplo aquellos en los que son útiles isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o de sustratos. Los isótopos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida in vivo o menores requerimientos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I o II y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos dados a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Todos los compuestos de Fórmula I y de Fórmula II contienen un resto sulfonilo como se representa a continuación.



Este resto sulfonilo estará siempre sustituido con un resto alquilo inferior. Típicamente, ello será metilo. El átomo de carbono adyacente al sulfonilo puede estar opcionalmente sustituido, como se representa por R^2 . Típicamente, tanto R^1 como R^2 serán metilo.

- 5 Como es fácilmente patente para alguien experto en la técnica, el carbono adyacente al resto sulfonilo es un centro quiral. Por lo tanto, los compuestos pueden existir como el racemato, como el enantiómero (S) o como el enantiómero (R). En una realización adicional, los compuestos se pueden preparar y administrar como el enantiómero (R), como se describe a continuación:

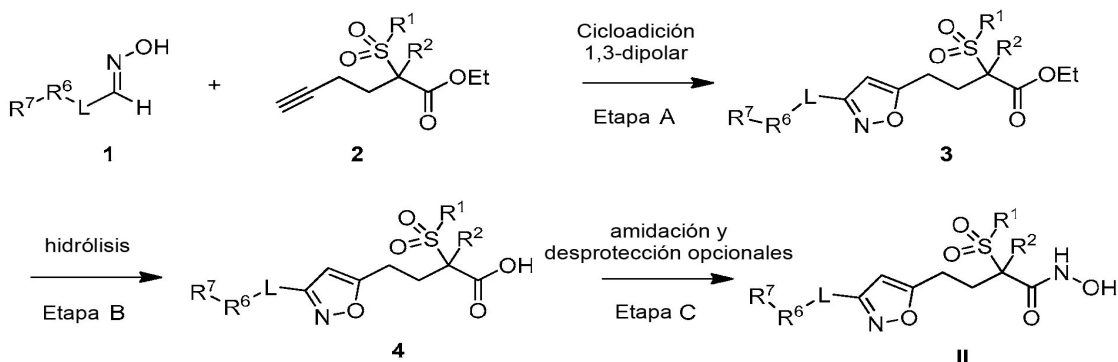


- 10 Como es fácilmente patente para alguien experto en la técnica, los compuestos según se sintetizan raramente estarán presentes exclusivamente como un enantiómero individual. El enantiómero opuesto (es decir, el enantiómero (S)) puede estar presente en cantidades menores (es decir, "sustancialmente puro"). Esta cantidad mínima puede ser hasta el 10 % p/p, más típicamente no más del 5 % p/p, en una realización adicional no más del 1 % p/p, o más específicamente, no más del 0,5 % p/p.

15 Síntesis

Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II se pueden preparar por una diversidad de procedimientos que se conocen análogamente en la técnica. Los esquemas de reacción presentados a continuación ilustran dos procedimientos generales para la preparación de estos compuestos. Otros procedimientos, incluyendo modificaciones de los mismos, serán fácilmente patentes para aquellos expertos en la técnica.

20 Esquema 1



El esquema 1 ilustra la preparación general de los compuestos de Fórmula II, donde la etapa inicial (Etapa A) implica la construcción de un isoxazol **3**, donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y L son según se definen en Fórmula II en la sección del Sumario en el presente documento. Los materiales de partida son el derivado de aldoxima de estructura **1** y la alquiniilsulfona de estructura **2**. Se conocen muchas de estas aldoximas **1**, están comercialmente disponibles, y/o se pueden preparar usando técnicas de síntesis estándar. La alquiniilsulfona **2** se preparó usando técnicas de síntesis estándar y procedimientos por aquellos expertos en la técnica. R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y L representan el mismo resto como se desea en el producto final. Se representa un grupo protector etílico del ácido carboxílico (un éster etílico), salvo cualquier grupo protector estándar como se describe en J. Org. Chem. (1980) vol. 45, 1486 y "Preparación 1."

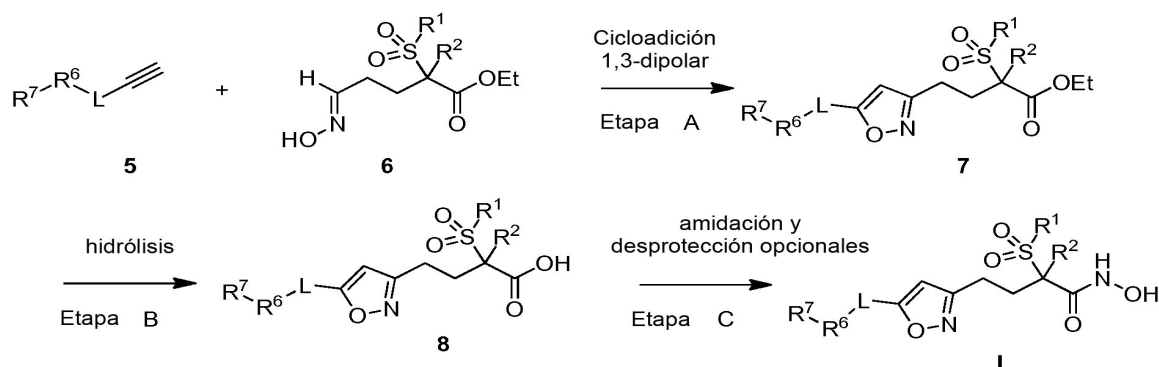
- 30 En la Etapa A, un óxido de nitrilo, generado *in situ* por la deshidrogenación por oxidación de una aldoxima **1**, sufre una

cicloadición 1,3-dipolar con alquino **2** de una manera similar a como se describe en el documento Synthesis (1982) volumen 6, 508. Típicamente, una cantidad equivalente de la aldoxima y el alquino se mezclan conjuntamente en presencia de un oxidante tal como hipoclorito de sodio para proporcionar el isoxazol. Una diversidad de oxidantes, sistemas disolventes, temperaturas y protocolos se pueden emplear para esta reacción y el producto deseado se aísla y purifica usando técnicas estándar.

En la Etapa B, se libera un ácido carboxílico **4**. Típicamente, esto se logra por una hidrólisis básica del éster, sin embargo, la manera en la que esto se logra variará con la identidad del grupo protector y se conoce bien por aquellos expertos en la técnica.

En la Etapa C, el resto de ácido hidroxámico, según se describe, se incorpora en la molécula. Típicamente, se usa una hidroxilamina protegida en una reacción de amidación estándar para proporcionar el ácido hidroxámico protegido, que se somete después a las condiciones de desprotección apropiadas para proporcionar el ácido hidroxámico deseado. En algunos casos, la desprotección puede tener lugar en las condiciones de reacción para la reacción de amidación. En cada caso, el intermedio protegido y/o el producto final deseado se aísla del medio de reacción y se purifica usando técnicas conocidas en la técnica.

Esquema 2



Usos médicos y veterinarios

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento o prevención de trastornos infecciosos, especialmente aquellos causados por bacterias gram-negativas susceptibles y resistentes a multi-fármacos (MDR). Ejemplos de tales bacterias gram-negativas incluyen *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Achromobacter spp.*, *Aeromonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella spp.*, *Borrelia spp.*, *Brucella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter diversus* (koseri), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae* (β-lactamasa positiva y negativa), *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxitoca*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo aquellas que codifican P-lactamasas de espectro ampliado (de ahora en adelante "ESBL"), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* (β-lactamasa positiva y negativa), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia marcescens*, *Treponema spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Ejemplos de otros organismos gram-negativos incluyen miembros de las *Enterobacteriaceae* que expresan ESBL; KPC, CTX-M, metalo-β-lactamasas (tales como NDM-1, por ejemplo) y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas, beta-lactamas y combinaciones de betalactamas/inhibidores de beta-lactamasa actualmente disponibles.

En una realización más específica, las bacterias gram-negativas están seleccionadas del grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxitoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*,

Pseudomonas aeruginosa y miembros de las *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* que expresan ESBL, KPC, CTX-M, metalo- β -lactamasas y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas, beta-lactamas y combinaciones de betalactamas/inhibidores de beta-lactamasa actualmente disponibles.

- 5 Ejemplos de infecciones que se pueden tratar con los compuestos de Fórmula I y Fórmula II incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteremia y sepsis), infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística, pacientes que sufren de infecciones pulmonares, endocarditis, infecciones del pie diabético, osteomielitis e infecciones del sistema nervioso central.
- 10 Además, los compuestos se pueden usar para tratar infecciones por *Helicobacter pylori* en el tracto GI de seres humanos (y otros mamíferos). La eliminación de estas bacterias está asociada con evoluciones de la salud mejoradas que incluyen menos síntomas dispépticos, recurrencia de úlcera péptica y resangrado reducida, riesgo reducido de cáncer gástrico, etc. Una discusión más detallada de erradicación de *H. pylori* y su impacto en enfermedad gastrointestinal puede encontrarse en: www.informahealthcare.com, Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3).
- 15 Con el fin de presentar esta actividad anti-infectiva, los compuestos necesitan administrarse en una cantidad terapéuticamente efectiva. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se considera que describe una cantidad suficiente del compuesto para tratar la infección, a una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el médico que atiende, dentro del alcance del juicio médico fundado, decidirá la dosificación total del compuesto. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; vía de administración y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares muy conocidos en las técnicas médicas.
- 20 Como una directriz general sin embargo, la dosis diaria total variará típicamente desde aproximadamente 0,1 mg/kg/día hasta aproximadamente 5000 mg/kg/día en dosis individuales o en dosis divididas. Típicamente, las dosificaciones para seres humanos variarán desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 3000 mg por día, en una dosis individual o en dosis múltiples.
- 25 Cualquier vía típicamente usada para tratar enfermedades infecciosas, incluyendo oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosal e intestinal, se puede usar para administrar los compuestos. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones para generar un efecto sistémico o inyecciones directamente dentro del área afectada. Ejemplos de administraciones parenterales son inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intratecales e intraoculares, intranasales, intraventriculares o técnicas de infusión. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas fácilmente accesibles por aplicación local, tales como, por ejemplo, ojos, oídos
- 30 incluyendo infecciones del oído externo y del oído medio, vaginales, herida abierta, piel incluyendo la piel superficial y las estructuras dérmicas subyacentes, o tracto intestinal inferior. La administración transmucosal incluye aerosol nasal o aplicaciones de inhalación.

Formulaciones

- 35 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración en cualquier manera para usar en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros agentes bioactivos tales como antibióticos. Tales procedimientos se conocen en la técnica y se resumen a continuación.
- 40 La composición se puede formular para administración por cualquier vía conocida en la técnica, tal como subdérmica, por inhalación, oral, tópica o parenteral. Las composiciones pueden estar en cualquier forma conocida en la técnica, incluyendo pero no limitadas a comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.
- 45 Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden presentarse como, por ejemplo, pomadas, cremas o lociones, pomadas/gotas oculares y gotas óticas, apósitos impregnados y aerosoles y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración de fármacos y emolientes, etc. Tales formulaciones tópicas pueden contener también vehículos convencionales, tales como bases de cremas o pomadas y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes, por ejemplo, desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 98 % de la formulación.
- 50 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de compresión, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como sulfato de lauril sodio. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.
- 55

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas y aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, ésteres aceitosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o p-hidroxibenzoato de propilo o ácido sórbico y si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando el compuesto y un vehículo estéril, siendo típico agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede estar bien suspendido o bien disuelto en el vehículo o en otro disolvente adecuado. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizar por filtro antes de rellenar dentro de un vial o ampolla adecuado y de sellar. Ventajosamente, los agentes tales como un anestésico local, conservante y agentes tamponantes pueden disolverse en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de rellenar dentro del vial y el agua puede eliminarse al vacío. El polvo liofilizado seco se sella después en el vial y un vial adjunto de agua para inyección puede suministrarse después para reconstituir el líquido antes de usar. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente en la misma manera salvo porque el compuesto está suspendido en el vehículo en vez de estar disuelto y la esterilización no puede llevarse a cabo por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspensión en el vehículo estéril. Ventajosamente, un tensioactivo o un agente humectante está incluido en la composición para facilitar distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 100 % en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. Donde las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5-1000 mg del ingrediente activo. La dosificación según se emplea para tratamiento de seres humanos adultos variará, por ejemplo, desde aproximadamente 10 hasta 3000 mg por día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración.

Si se desea, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antibacterianos adicionales específicos ("el agente activo adicional"). Tal uso de compuestos de la invención en combinación con un agente activo adicional puede ser para uso simultáneo, separado o secuencial.

Los Ejemplos y preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los procedimientos para preparar dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes Ejemplos las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique otra cosa, existen en forma de una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen en forma de mezcla racémica de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros sencillos mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

Procedimientos experimentales

Los experimentos se llevaron a cabo generalmente en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles a oxígeno o a humedad. Se usaron generalmente disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando sea apropiado (generalmente, productos Sure-Seal™ de la empresa Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Los datos de espectrometría de masas se comunican a partir de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Los datos de desplazamientos químicos para resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a picos residuales de los disolventes deuterados empleados. Los puntos de fusión están sin corregir. Espectros de masas de resolución baja (LRMS) se registraron bien en un Hewlett Packard 5989®, utilizando ionización química (amonio), o bien en una plataforma de ionización química a presión atmosférica de Fisons (o de micromasa) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 % como el agente de ionización. Temperatura de la habitación o temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C.

Para las síntesis referidas a procedimientos en otros Ejemplos, las condiciones de reacción (longitud de reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones estuvieron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a tratamiento posterior cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las proporciones de disolventes usadas para eluyentes/gradientes se escogieron para proporcionar R_f o tiempos de retención apropiados.

En la discusión anterior y en los Ejemplos dados a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado aceptado generalmente.

ac.	= acuoso
bm	= multiplete amplio

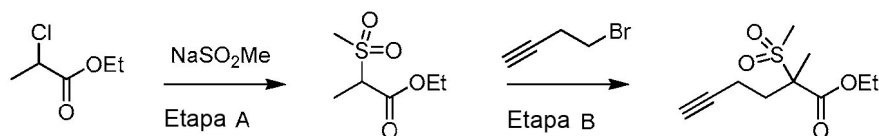
	bd	= doblete amplio
	bs	= singlete amplio
	d	= doblete
	dd	= doblete de dobletes
5	dq	= doblete de cuartetos
	dt	= doblete de tripletes
	DIAD	= azocarboxilato de diisopropilo
	DMF	= dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulfóxido
10	equiv.	= equivalentes
	g	= gramos
	h	= horas
	HPLC	= cromatografía líquida de alta presión
	m	= multiplete
15	M	= molar
	mg	= miligramo
	ml	= mililitro
	mm	= milímetro
	mmol	= milimol
20	c:	= cuartete
	s	= singlete
	t o tr	= triplete
	T3P®	= 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano
	TBS	= terc-butildimetilsililo
25	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano
	TLC	= cromatografía en capa fina
	MeOH	= metanol
	DCM	= diclorometano
30	HCl	= ácido clorhídrico
	EM	= espectrometría de masas
	t.a.	= temperatura de la habitación
	EtOAc	= acetato de etilo
	EtO	= etoxi
35	μl	= microlitro
	J	= constante de acoplamiento
	RMN	= resonancia magnética nuclear

MHz	= megahertzio
Hz	= hertzio
m/z	= proporción de masa frente a carga
min	= minutos
5 H ₂ N-OTHP	= O-tetrahidro-2H-piran-2-il-hidroxilamina
Et ₂ O	= éter dietílico
sat.	= saturado

Preparación de materiales de partida

Preparación 1

10 2-metil-2-(metilsulfonyl)hex-5-inoato de etilo y enantiómeros individuales (R) y (S)



Etapa A)

2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo

Se combinó metilsulfonato de sodio (103 g, 937 mmol) con el 2-cloropropionato de etilo (109 g, 892 mmol) en etanol (350 ml) en un matraz de fondo redondo de un cuello de 500 ml. La reacción se calentó a 77 °C durante 20 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se eliminaron sólidos por filtración a través de celite y la almohadilla de filtro se lavó con etanol. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en éter dietílico (250 ml) y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (51 g, al 73 %). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,32 (t, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,67 (d, J = 7,47 Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,83-3,92 (m, 1 H) 4,18-4,37 (m, 2 H). **Etapa B)**

2-metil-2-(metilsulfonyl)hex-5-inoato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,9 g, 17,2 mmol, 1,2 equivalentes) a una solución de 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo (14,8 g, 82,0 mmol, 1,0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (180 ml) a temperatura ambiente. Después de que remitió la evolución de gas (aproximadamente 30 minutos), se añadió una mezcla agitada de yoduro de potasio (2,89 g, 17,2 mmol, 0,2 equivalentes) y 4-bromobut-1-ino (10,9 g, 82,0 mmol, 1,0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (20 ml) gota a gota por medio de cánula (aprox. 2 h). Después de 3 horas, la reacción se inactivó con agua (200 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo-hexanos 1:1 (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía ultrarrápida (340 g de columna de gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en hexanos del 0-25 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro transparente (6,63 g, al 35 %). EM (CGEM) m/z 233 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,33 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 2,00 (t, J = 2,63 Hz, 1 H) 2,11-2,22 (m, 1 H) 2,22-2,32 (m, 1 H) 2,33-2,45 (m, 1 H) 2,46-2,58 (m, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 4,28 (c, J = 7,16 Hz, 2 H).

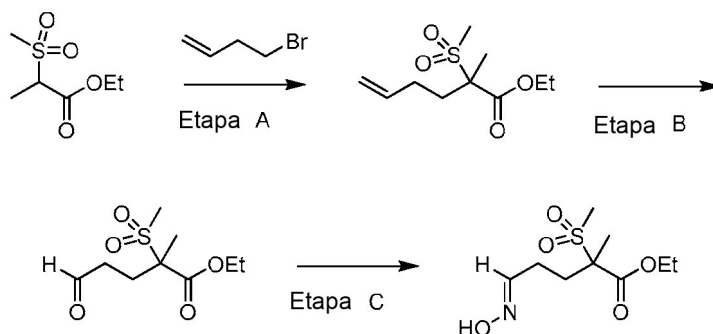
Separación quiral de 2-metil-2-(metilsulfonyl)hex-5-inoato de etilo

El material racémico (20,0 g) se redisolvió usando cromatografía ultrarrápida en las condiciones presentadas en la Tabla 1 (dada a continuación) para proporcionar enantiómero 1 (5,7 g, [α]₅₈₉²⁰ = +15,5°, pureza enantiomérica al 99 %) y enantiómero 2 (4,7 g, [α]₅₈₉²⁰ = -14,7°, pureza enantiomérica al 99 %). Se determinó que el enantiómero 1 es (2R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)hex-5-inoato de etilo.

Tabla 1

Instrumento de prep.	MultigramIII-1
Columna	Chiralpak AD-H

Dimensiones	30 mm x 250 mm
Fase móvil	CO ₂ -Metanol 95:5
Modificador	Ninguno
caudal	120 g/minuto
Contrapresión	100 Bar
Longitud de onda	210 nm
Disolvente de disolución	Metanol
Volumen de muestra	500 ml
Concentración de muestra	22,0 mg/ml
Volumen de inyección	1,0 ml
Carga	22,0 mg
Velocidad de carga	0,264 g/hora
Intervalo de inyección	5 minutos

Preparación 2**5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonil)pentanoato de etilo y enantiómeros individuales (R) y (S)****Etapa A)****5 2-metil-2-(metilsulfonil)hex-5-enoato de etilo**

El compuesto del título (8,0 g, al 46 %) se preparó de 2-(metilsulfonil)propanoato de etilo (13,3 g, 74,1 mmol) y 4-bromobut-1-eno (10,0 g, 74,1 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonil)hex-5-inoato de etilo (Preparación 1, Etapa B). EM (CGEM) m/z 235 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,33 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 1,63 (s, 3 H) 1,91-2,08 (m, 2 H) 2,13-2,29 (m, 1 H) 2,32 (d, J = 7,51 Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 4,29 (c, J = 7,06 Hz, 2 H) 4,95-5,16 (m, 2 H) 5,67-5,93 (m, 1 H)

Separación quiral de etil-2-metil-2-(metilsulfonil)hex-5-enoato

El material racémico (12,2 g) se redisolvió usando cromatografía ultrarrápida en las condiciones presentadas en la Tabla 2 (dada a continuación) para proporcionar enantiómero 1 (4,2 g, $[\alpha]_{589}^{20} = -3,7^\circ$, pureza enantiomérica al 99 %) y enantiómero 2 (4,9 g, $[\alpha]_{589}^{20} = +2,9^\circ$, pureza enantiomérica al 99 %). Se determinó que el enantiómero 2 es (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)hex-5-enoato de etilo.

Tabla 2

Instrumento de prep.	MultigramIII-1
Columna	Chiralpak AS-H

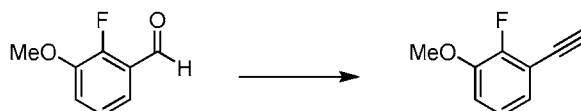
Dimensiones	30 mm x 250 mm
Fase móvil	CO ₂ -Propanol 95:5
Modificador	Ninguno
caudal	120 g/minuto
Contrapresión	100 Bar
Longitud de onda	210 nm
Disolvente de disolución	Propanol
Volumen de muestra	300 ml
Concentración de muestra	22,0 mg/ml
Volumen de inyección	2,0 ml
Carga	53,33 mg
Velocidad de carga	0,961 g/hora
Intervalo de inyección	3,33 minutos

Etapla B)**2-metil-2-(metilsulfonyl)-5-oxopentanoato de etilo**

5 2,6-dimetilpiridina (6,1 ml, 52,9 mmol, 2,0 equivalentes), tetróxido de osmio (solución al 2,5 % p/v en alcohol terc-butilico, 6,6 ml, 0,53 mmol, 0,02 equivalentes) y peryodato de sodio (23,1 g, 106 mmol 4,0 equivalentes) se añadieron secuencialmente a una solución de 2-metil-2-(metilsulfonyl)hex-5-enoato de etilo (6,2 g, 26,0 mmol, 1,0 equivalente) en 1,4-dioxano-agua (3:1, 0,27 l) a temperatura ambiente. Después de agitar vigorosamente durante toda una noche (aproximadamente 18 horas), la reacción se fraccionó entre diclorometano (0,2 l) y agua (0,2 l). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (0,2 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite (6,2 g). EM (CGEM) *m/z* 237 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,34 (t, J = 7,22 Hz, 3 H) 1,63 (s, 3 H) 2,21-2,39 (m, 1 H) 2,56 (s, 2 H) 2,65-2,81 (m, 1 H) 3,05-3,17 (m, 3 H) 4,30 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 9,79 (s, 1 H).

Etapla C)**5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonyl)pentanoato de etilo**

15 Se añadió bicarbonato de sodio (2,29 g, 27,3 mmol, 1,05 equivalentes) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,94 g, 27,3 mmol, 1,05 equivalentes) en agua (100 ml) a temperatura ambiente. Después de que la evolución del gas cesó (aproximadamente 30 minutos), una solución de 2-metil-2-(metilsulfonyl)-5-oxopentanoato de etilo (6,14 g, 26,0 mmol, 1,0 equivalentes) en etanol (100 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos y la reacción se dejó agitar durante toda una noche (aproximadamente 15 horas). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen (aproximadamente 100 ml) y se fraccionó entre diclorometano (200 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,4 g, al 97 %, mezcla aprox. 1:1 de isómeros *E/Z*). EM (CLEM) *m/z* 252,1 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,34 (td, J = 7,12, 1,17 Hz, 6 H) 1,56-1,72 (m, 6 H) 2,11-2,19 (m, 2 H) 2,19-2,29 (m, 1 H) 2,44 (d, J = 3,71 Hz, 4 H) 2,51-2,63 (m, 1H) 3,06 (d, J = 2,93 Hz, 6 H) 4,30 (cd, J = 7,12, 3,22 Hz, 4 H) 6,66-6,88 (m, 1 H) 7,43 (d, J = 5,07 Hz, 1 H).

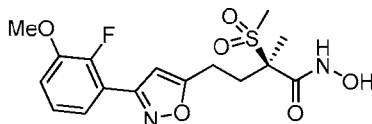
Preparación 3**1-etinil-2-fluoro-3-metoxibenceno**

Se añadieron carbonato de potasio (3,6 g, 26,0 mmol) y dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (2,4 ml, 15,6 mmol)

secuencialmente a una solución de 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (2,0 g, 13,0 mmol) en metanol (100 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, la materia prima se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de columna en gel de sílice, gradiente del 0-40 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar un aceite incoloro transparente (1,8 g, al 92 %). EM (CGEM) m/z 150. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 3,31 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 6,93-7,11 (m, 3 H).

Ejemplo 1

(2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A)

(2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

Se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (solución acuosa al 6 %, 5,7 ml, 4,6 mmol, 2,0 equivalentes) durante 20 minutos a una solución enfriada (0-5 °C) y agitada vigorosamente de 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído oxima (0,39 g, 2,3 mmol, 1,0 equivalente) y (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)hex-5-inoato de etilo (0,53 g, 2,3 mmol, 1,0 equivalentes) en diclorometano (30 ml). La mezcla bifásica se dejó agitar vigorosamente durante toda una noche (15 horas) a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía ultrarrápida (25 g de columna de gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en hexanos del 0-90 %) para proporcionar un aceite incoloro transparente (0,49 g, al 53%). EM (CLEM) m/z 400,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 1,35 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,29-2,47 (m, 1 H) 2,60-2,76 (m, 1 H) 2,80-2,94 (m, 1 H) 2,98 (s, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,86-3,99 (m, 3 H) 4,30 (c, J = 7,09 Hz, 2 H) 6,52 (d, J = 3,71 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 7,11-7,22 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H).

Etapa B)

Ácido (2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

Se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 1,0 M, 4,7 ml, 4,7 mmol, 4,0 equiv.) a solución de (2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (0,47 g, 1,2 mmol, 1,0 equivalente) en 1,4-dioxano (10 ml) y la reacción se dejó agitar durante toda una noche (18 h) a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (25 ml). La fase acuosa se acidificó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1,0 M y se extrajo después con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido canela claro (0,42 g, al 96 %). EM (CLEM) m/z 372,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 1,68 (s, 3 H) 2,26-2,41 (m, 1 H) 2,61-2,74 (m, 1 H) 2,85-3,00 (m, 1 H) 3,04-3,15 (m, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,65 (d, J = 3,12 Hz, 1 H) 7,18-7,24 (m, 2 H) 7,36-7,44 (m, 1 H).

Etapa C)

(2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

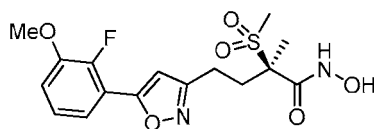
Se dejaron agitar N,N-dimetil-4-aminopiridina (0,04 g, 0,3 mmol, 0,3 equiv.), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,89 ml, 5,2 mmol, 4,5 equiv.), T3P® (solución al 50 % p/p en acetato de etilo, 2,7 ml, 4,5 mmol, 4,0 equiv.) y ácido (2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (0,42 g, 1,1 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0,15 g, 1,2 mmol, 1,2 equiv.) en acetato de etilo (12 ml) y la reacción se dejó agitar durante toda una noche (18 h) a temperatura ambiente. Después se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 g de columna en gel de sílice, gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar (2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como un sólido canela (0,23 g, al 42 %). EM (CLEM) m/z 469,1 (M-1).

Se añadió ácido clorhídrico (4,0 M en 1,4-dioxano, 0,49 ml, 1,9 mmol, 4,0 equiv.) a una solución de (2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (0,23 g, 0,49 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano-diclorometano-agua (2:2:1, 5 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y la materia prima resultante se purificó por

cromatografía ultrarrápida (30 g de columna en fase reversa C18, gradiente de acetonitrilo en agua del 5-60 %) para proporcionar (2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida como un sólido marón claro (0,09 g, al 48 %). EM (CLEM) m/z 387,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 1,67 (s, 3 H) 2,20-2,38 (m, 1 H) 2,80 (s, 2 H) 2,95-3,09 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,68 (d, J = 3,12 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 5,95, 1,17 Hz, 2 H) 7,33-7,51 (m, 1 H).

Ejemplo 2

(2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapas A)

(2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

Se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (solución acuosa al 6 %, 6,0 ml, 4,8 mmol, 2,0 equivalentes) a una solución enfriada (0-5 °C) y solución agitada vigorosamente de 1-etil-2-fluoro-3-metoxibenceno (0,36 g, 2,4 mmol, 1,0 equivalente) y (2R)-5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonyl)pentanoato de etilo (0,60 g, 2,4 mmol, 1,0 equivalente) en diclorometano (20 ml). La mezcla bifásica se dejó agitar vigorosamente durante toda una noche (15 horas) a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía ultrarrápida (25 g de columna de gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en hexanos del 0-20%) para proporcionar un aceite canela claro (0,50 g, al 52 %). EM (CLEM) m/z 400,3 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 1,26 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 1,71 (s, 2 H) 2,24-2,42 (m, 2 H) 3,09-3,20 (m, 5 H) 3,95 (s, 3 H) 4,12 (d, J=7,12 Hz, 2 H) 6,74-6,85 (m, 1 H) 7,18-7,34 (m, 2 H) 7,41-7,54 (m, 1 H).

Etapas B)

Ácido (2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico

El compuesto del título (0,46 g, al 95 %) se preparó a partir de (2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (0,50 g, 1,25 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de ácido (2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (Ejemplo 1, Etapa B). EM (CGEM) m/z 372,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 1,69 (s, 3 H) 2,45-2,56 (m, 2 H) 3,14 (d, J = 9,95 Hz, 5 H) 3,93 (s, 3 H) 6,70-6,82 (m, 1 H) 7,19-7,30 (m, 2 H) 7,37-7,52 (m, 1 H).

Etapas C)

(2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

Se dejaron agitar *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (0,04 g, 0,3 mmol, 0,2 equiv.), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,97 ml, 5,8 mmol, 4,5 equiv.), T3P® (solución al 50 % p/p en acetato de etilo, 3,0 ml, 4,96 mmol, 4,0 equiv.) y ácido (2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (0,46 g, 1,24 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0,16 g, 1,3 mmol, 1,2 equiv.) en acetato de etilo (15 ml) y la reacción se dejó agitar durante toda una noche (18 h) a temperatura ambiente. Después se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía ultrarrápida (25 g de columna en gel de sílice, gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar (2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (0,60 g, al 10 %). EM (CLEM) m/z 469,1 (M-1).

Se añadió ácido clorhídrico (4,0 M en 1,4-dioxano, 0,13 ml, 0,51 mmol, 4 equiv.) a una solución de (2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (0,60 g, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano-diclorometano-agua (2:2:1, 2,5 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y la materia prima resultante se purificó por HPLC (Sepax 2-etilpiridina 250 x 21,2 mm 5 mm, sistema disolvente de heptano-etanol como eluyente para proporcionar (2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida (0,01 g, al 20 %). EM (CLEM) m/z 385,0 (M-1). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 1,59-1,71 (m, 3 H) 2,13-2,29 (m, 1 H) 2,61-2,81 (m, 2 H) 2,80-2,99 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,65-6,84 (m, 1 H) 7,16-7,30 (m, 2 H) 7,37-7,52 (m, 1 H).

Ejemplos 3-6

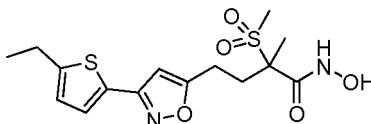
Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon usando procedimientos/condiciones similares según se describen en los Ejemplos 1 y 2 y usando los materiales de partida apropiados. Los materiales de partida se prepararon usando metodología de síntesis conocida por aquellos expertos en la técnica.

Tabla 3

Ejemplo	Nombre de compuesto	Masa de iones ¹	RMN
3	(2R)-4-[3-(2-fluoro-4-metoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	387,1	RMN de ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 1,67 (s, 3 H) 2,19-2,35 (m, 1 H) 2,66-2,88 (m, 2 H) 2,92-3,07 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,63 (d, J = 3,32 Hz, 1 H) 6,75-6,97 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H)
4	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-fenilisoxazol-5-il)butanamida	339,0	RMN de ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 1,68 (s, 3 H) 2,19-2,39 (m, 1 H) 2,72-2,92 (m, 2 H) 2,93-3,08 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 6,72 (s, 1 H) 7,39-7,56 (m, 3 H) 7,76-7,92 (m, 2 H)
5	(2R)-4-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	387,0	RMN de ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,11-6,82 (m, 2 H), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 2,95-2,78 (m, 1 H), 2,80-2,61 (m, 2 H), 2,33-2,07 (m, 1 H) 1,68 (s, 3 H)
6	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-fenilisoxazol-3-il)butanamida	339,1	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,55 (s, 3 H) 1,99 (s, 1 H) 2,52-2,70 (m, 2 H) 2,71-2,90 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 7,03 (s, 1 H) 7,53 (d, J=7,22 Hz, 3 H) 7,76-7,95 (m, 2 H) 9,24 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 10,74-11,11 (m, 1 H)

5 Ejemplo 7

4-[3-(5-etil-2-tienil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



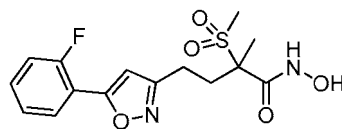
Se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (solución acuosa al 6 %, 0,25 ml, 0,2 mmol, 1,3 equiv.) a una solución agitada vigorosamente de 5-etiltiofeno-2-carbaldehído oxima (23 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) y 2-metil-2-(metilsulfonil)hex-5-inoato de etilo (35 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (1,0 ml). La reacción se dejó agitar a 30 °C durante 16 horas. Se añadió agua (1,0 ml) a la reacción, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (1,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida (SpeedVac).

La materia prima se disolvió en tetrahidrofurano (0,7 ml). Se añadió hidróxido de litio (solución acuosa 1,0 M, 0,7 ml) y la reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida (SpeedVac) para eliminar el tetrahidrofurano y la parte acuosa resultante se acidificó a pH = 4-5 con ácido cítrico (solución acuosa 4,0 M, 0,1 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida (SpeedVac).

La materia prima se disolvió en diclorometano (1,0 ml). Se añadieron secuencialmente (aminooxi)(terc-butil)dimetilsilano (14 mg, 0,1 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (35 µl, 0,2 mmol) y hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno][3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il]oxonio (38 mg, 0,1 mmol) y la reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 40 µl) y la reacción se agitó a 30 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión (SpeedVac) y la materia prima se purificó por HPLC preparativa en fases reversas para proporcionar el compuesto del título. EM (CLEM) m/z 373,0 (M+1).

Ejemplo 8

25 4-[5-(2-fluorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Una solución de N-clorosuccinimida (29 mg, 0,22 mmol, 1,8 equiv.) y 5-(hidroxiimino)-2-metil-2-(metilsulfonyl)pentanoato de etilo (51 mg, 0,2 mmol, 1,6 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se agitó a 60 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C. Se añadieron una solución de 1-etinil-2-fluorobenceno (15 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) en N,N-dimetilformamida (0,25 ml) y trietilamina (36 µl, 0,25 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se calentó a 60 °C, se agitó durante 16 horas y después se concentró a presión reducida (SpeedVac).

La materia prima se disolvió en metanol (1,0 ml), tratado con hidróxido de litio (solución acuosa 1,0 M, 0,5 ml) y se agitó a 30 °C durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida (SpeedVac) y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml) y agua (0,5 ml). Después de acidificación a pH = 6 con ácido clorhídrico 2,0 M (aproximadamente 0,1 ml), la materia prima se purificó por HPLC preparativa.

El intermedio de ácido carboxílico purificado se disolvió en una solución de (aminooxi)(terc-butil)dimetilsilano (0,4 M en N,N-dimetilformamida, 0,25 ml, 0,1 mmol). Se añadieron secuencialmente trietilamina (21 µl, 0,15 mmol) y una solución de hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno](3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxonio (0,4 M en N,N-dimetilformamida, 0,25 ml, 0,1 mmol) y la reacción como se agita a 30 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión (SpeedVac) y la materia prima se purificó por HPLC preparativa en fases reversas para proporcionar el compuesto del título. EM (CLEM) m/z 357,1 (M+1).

Ejemplos biológicos

Con el fin de valorar la actividad biológica de los compuestos seleccionados se llevaron a cabo ensayos *in vitro* sobre compuestos seleccionados. Uno de los ensayos midió la capacidad de los compuestos para alterar la síntesis de lipopolisacárido, LPS, que es un componente de la membrana externa de las bacterias gram-negativas. La alteración de la síntesis es letal para las bacterias. El ensayo determinó la capacidad del compuesto para inhibir LpxC, que es la primera enzima en la ruta biosintética para LPS (medida como CI_{50}). Adicionalmente, CMI (concentraciones mínimas inhibitorias) se determinaron para varias bacterias. Los protocolos específicos se describen a continuación:

A) Ensayo de CI_{50} de enzima LpxC a partir de *P. aeruginosa* (marcada como CI_{50} de enzima PA LpxC):

Se llevó a cabo determinación de CI_{50} en el ensayo de enzima LpxC de una manera similar a aquella descrita por Malikzay et al. en el Panel 2006, Rastrear LpxC (UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-GlcNAc deacetilasa) usando Espectrometría de Masas BioTrove RapidFire HTS (a Nuevo Descubrimiento Principal y b Inflamación y Enfermedad Infecciosa, Química Estructural, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ 07033, (BioTrove, Inc. 12 Gill St., Suite 4000, Woburn, MA 01801). Brevemente, la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* (0,1 nM) purificada a partir de bacterias de *E. coli* que la sobreexpresan se incubó a 25 °C en un volumen final de 50 µl conteniendo UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina 0,5 µM, 1 mg/ml de BSA y tampón de fosfato de sodio 50 mM, pH 8,0 en presencia y ausencia de compuesto inhibidor. Al cabo de 1 hora, se añadieron 5 µl de HCl 1 N para detener la reacción enzimática, las placas se centrifugaron y después se procesaron con el Sistema de Espectrometría de Masas BioTrove Rapidfire. Se usó un control sin enzima en calcular los valores de CI_{50} a partir de los valores de conversión porcentual.

B) Determinaciones de CMI: La actividad antibacteriana *in vitro* de compuestos descritos en los Ejemplos se evaluó por realización de pruebas de concentración mínima inhibitoria (CMI) de acuerdo con el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). Véanse: Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Estándar Aprobado-Octava Edición. Documento CLSI M7-A8 [ISBN 1-56238-689-1]. Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pensilvania 19087-1898 EE.UU., 2006; también Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Vigésimo Suplemento de Información. Documento CLSI M100-S20 [ISBN1-56238-716-2]. Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio.

La determinación de CIM es un procedimiento estándar de laboratorio para evaluar la actividad antibacteriana de un compuesto. La CIM representa la concentración de fármacos más baja que inhibe el crecimiento visible de bacterias tras incubación durante toda una noche. Con el fin de determinar el valor de CIM, un intervalo de concentraciones de fármacos (por ejemplo, 0,06 mg/ml a 64 mg/ml) se incubó con una cepa definida de bacterias. Típicamente, el intervalo de concentración de fármacos se escinde en el organismo en incrementos de 2 veces mayores (por ejemplo, 0,06 mg/ml, 0,12 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,50 mg/ml, 1,0 mg/ml, etc.) y las diversas concentraciones de fármacos se incuban todas individualmente durante toda una noche con aproximadamente el mismo número de bacterias. La CIM se determina después inspeccionando visualmente el efecto de fármacos a cada concentración e identificando la concentración de fármacos más baja que ha inhibido crecimiento bacteriano en comparación con el control libre de fármacos. Típicamente, las bacterias continúan creciendo a concentraciones de fármacos más bajas que la CIM y no

crecen a concentraciones iguales a y por encima de CIM.

Los valores de CIM descritos en Tablas 4 y 5 dadas a continuación se derivan de ensayos en los que cada compuesto de fármacos se evalúa por duplicado. En casos donde los valores por duplicado varían de 0 a dos veces, el menor de los dos valores se comunicó debajo. Hablando en general, si los valores duplicados varían en más de dos veces, el ensayo se consideró no válido y así se repitió hasta que la variación entre funcionamientos por duplicado fue de 2 veces en porcentaje. En línea con las directrices de CLSI anteriormente referidas, tanto los organismos de control como los compuestos de referencia se utilizaron en cada ensayo de CIM para proporcionar control de calidad apropiado. Se requirió que los valores de CIM generados con estos organismos de control y compuestos de referencia entren dentro del ensayo para considerarse válidos e incluirse en él. Aquellos expertos en la técnica reconocerán que los valores de CIM pueden variar y varían de experimento a experimento. Hablando en general, debería reconocerse que los valores de CIM varían a menudo +/- 2 veces de experimento a experimento. Mientras se comunica una CIM individual para cada compuesto y cada microorganismo, el lector no debería concluir que cada compuesto se puso a prueba solo una vez. Varios de los compuestos se sometieron a pruebas múltiples. Los datos comunicados en las Tablas 4 y 5 son reflectivos de la actividad relativa del compuesto y diferentes CIM se han generado en estas ocasiones en línea con las directrices descritas anteriormente.

Las siguientes cepas bacterianas se usaron en estas determinaciones de CIM:

1) *Pseudomonas aeruginosa* UC12120 (virulenta de ratón) marcada como PA-UC12120 en Tablas 4 y 5;

2) *Escherichia coli* EC-1: VOGEL, virulenta de ratón marcada como EC-1 en Tablas 4 y 5;

3) *Acinetobacter baumannii/haemolyticus*: Aislado clínico resistente a multifármacos marcado como AB-3167 en Tablas 4 y 5;

Tablas 4 y 5, dadas a continuación, muestran los resultados que se obtuvieron con los productos finales descritos en Ejemplos 1-50. Si una entrada de tabla particular está en blanco, entonces el dato no estaba disponible en el momento actual.

La columna 1 corresponde al número de Ejemplo, la columna 2 proporciona el nombre del compuesto, la columna 3 proporciona los resultados del ensayo enzimático de LpxC descritos anteriormente y las columnas 4-6 proporcionan los datos de CIM como se describen anteriormente.

Tabla 4

Ejemplo	Nombre de compuesto	PA:Cl ₅₀ (μM)	PA-UC12 120 (μg/ml)	EC-1 (μg/ml)	AB-3167 (μg/ml)
1	(2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00532	2	4	>64
2	(2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		16	16	32
3	(2R)-4-[3-(2-fluoro-4-metoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0044	0,5	4	>64
4	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-fenilisoxazol-5-il)butanamida	0,00578	0,25	4	>64
5	(2R)-4-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		0,25	4	>64
6	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-fenilisoxazol-3-il)butanamida	0,00051	0,25	8	>64

Ejemplos 7-50

Los Ejemplos 7-50 en la Tabla 5 se prepararon usando procedimientos/condiciones similares según se explicó en los Ejemplos 7 y 8. Como se describe en la sección Síntesis (Esquemas 1 y 2), los productos se derivan a partir de cicloadiciones 1,3-dipolares de óxidos de nitrilo (generados *in situ*) con alquinos.

En la Tabla 5 (dada a continuación), la columna 2 proporciona el nombre del compuesto, las columnas 3-6 proporcionan los datos biológicos generados *in vitro* de la misma manera que en la Tabla 4, las columnas 7 y 8 proporcionan la masa observada y los tiempos de retención generados con CLEM usando Procedimiento A, B o C (columna 9), como se describe a continuación.

5 Procedimiento A

	Columna:	Acquity UPLC BEH C18 2,1 x 30 mm 1,7 µm
	Caudal:	1,3 ml/min
	Disolvente A:	TFA al 0,05 % en agua
	Disolvente B:	0,05 % de TFA en acetonitrilo
10	Gradiente:	0,00 minutos-A al 95 %, B al 5 % 1,10 minutos-A al 5 %, B al 95 %

Procedimiento B

	Columna:	Xbridge C18 2,1 x 50 mm 5 µm
	Caudal:	0,8 ml/min
15	Disolvente A:	TFA al 0,0375% en agua
	Disolvente B:	0,01875% de TFA en acetonitrilo
	Gradiente:	0,00 minutos-A al 99%, B al 1 % 0,60 minutos-A al 95 %, B al 5 % 4,00 minutos-A al 0 %, B al 100 %
20		4,30 minutos-A al 99 %, B al 1 % 4,70 minutos-A al 99 %, B al 1%

Procedimiento C

	Columna:	Xbridge C18 2,1 x 50 mm 5 µm
	Caudal:	0,8 ml/min
25	Disolvente A:	NH ₄ OH al 0,05 % en agua
	Disolvente B:	acetonitrilo
	Gradiente:	0,00 minutos-A al 95 %, B al 5 % 0,50 minutos-A al 95 %, B al 5 % 3,40 minutos-A al 0 %, B al 100 %
30		4,20 minutos-A al 0 %, B al 100 % 4,21 minutos-A al 95 %, B al 5 % 4,70 minutos-A al 95%, B al 5%

Tabla 5

N.º de ejemplo	Nombre de compuesto	PA:Cl ₅₀ (µM)	PA-UC12120 (µg/µl)	EC-1 (µg/µl)	AB-3167 (µg/µl)	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento
7	4-[3-(5-etil-2-tienil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0011	0,5	4	64	373,0	0,63	A
8	4-[5-(2-fluorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0083	1	16	>64,0	357,1	0,57	A
9	4-{5-[(benziloxi)metil]isoxazol-3-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0251	8	>64,0	>64,0	383,1	0,6	A
10	4-[5-(2,6-dichlorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0105	64	8	>64,0	407,0	0,61	A
11	N-[(3-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]isoxazol-5-il)metil]-4-metoxibenzamida		>64,0	>64,0	>64,0	426,0	2,293	B
12	N-hidroxi-4-{5-[(2-metoxifenoxi)metil]isoxazol-3-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0374	>64,0	>64,0	>64,0	399,0	2,577	B
13	N-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metilfenil)isoxazol-3-il]-2-(metilsulfonil)butanamida		1	32	64	353,0	2,795	B
14	S-butil [(3-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]isoxazol-5-il)metil]metiltiocarbamate	>0,1	>64,0	>64,0	>64,0	422,1	0,76	A
15	N-hidroxi-4-[5-(9-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		4	16	>64,0	405,0	2,137	C
16	N-hidroxi-4-[5-(2-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0405	16	>64,0	>64,0	369,1	0,58	A
17	N-hidroxi-4-{5-[(1-hidroxidiciclohexil)metil]isoxazol-3-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	>0,1	>64,0	>64,0	>64,0	375,1	0,49	A
18	4-(5-[(ciclopropil(2-fenoxietil) amino]metil]isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	>64,0	>64,0	452,0	2,247	C
19	N-hidroxi-4-{5-[(2-metoxifenil)tio]metil]isoxazol-3-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		64	>64,0	>64,0	415,0	2,711	B
20	4-[5-(3,4-dichlorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		1	4	16	407,0	2,193	C

(continuación)

N.º de ejemplo	Nombre de compuesto	PA:Cl ₅₀ (µM)	PA-UC12120 (µg/µl)	EC-1 (µg/µl)	AB-3167 (µg/µl)	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento
21	4-[5-(3-fluorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0068	4	32	>64,0	357,1	0,58	A
22	4-[5-(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0015	1	8	>64,0	419,1	0,64	A
23	etil {[3-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]isoxazol-5-il]m etil}isopropilcarbamate	> 0,1	>64,0	>64,0	>64,0	406,1	0,53	A
24	4-[5-(2,6-dimetoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	> 0,1	>64,0	>64,0	>64,0	399,1	0,55	A
25	{3-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]isoxazol-5-il}m etil butilcarbamate	> 0,1	>64,0	>64,0	>64,0	392,1	0,52	A
26	4-[5-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)m etil]isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		4	16	>64,0	413,0	2,612	B
27	4-[5-({[(4-fluorofenil)sulfonil] amino)m etil}isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	> 0,1	>64,0	>64,0	>64,0	450,1	0,51	A
28	4-[5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0028				375,1	0,59	A
29	N-hidroxi-4-[5-(3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		8	64	>64,0	369,0	2,663	B
30	4-[5-(2,3-dichlorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0027	1	4	>64,0	407,0	0,65	A
31	4-[3-(1-etoxi-1-metiletil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	> 0,1	>64,0	>64,0	>64,0	349,1	0,48	A
32	4-[3-(2,6-dimetoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0887	>64,0	>64,0	>64,0	399,1	0,52	A
33	4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0051	2	16	>64,0	383,0	0,54	A
34	4-[3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0093	2	32	>64,0	357,0	0,58	A

(continuación)

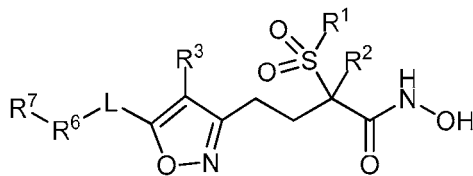
N.º de ejemplo	Nombre de compuesto	PA:Cl ₅₀ (µM)	PA-UC12120 (µg/µl)	EC-1 (µg/µl)	AB-3167 (µg/µl)	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento
35	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-quinidin-2-ilisoxazol-5-il)butanamida	0.0221	8	32	>64,0	390,1	0,57	A
36	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[3-(2,3,4-trifluorofenil)isoxazol-5-il]butanamida	0.0039	1	16	>64,0	393,0	0,61	A
37	4-[3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0.0524	16	>64,0	>64,0	358,0	0,41	A
38	N-hidroxi-2-metil-4-[3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0.0029	1	8	>64,0	353,1	0,6	A
39	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[3-(2-fenilet)isoxazol-5-il]butanamida	0.0098	4	32	>64,0	367,1	0,6	A
40	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-quinidin-3-ilisoxazol-5-il)butanamida	0.0252				390,1	0,44	A
41	4-[3-(3,4-difluorofenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0.0068	2	16	>64,0	375,0	0,6	A
42	4-[3-(3,4-dimetoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0.0386	64	>64,0	>64,0	399,1	0,5	A
43	4-[3-(3-fluoropiridin-2-il)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	> 0,1	32	64	>64,0	358,0	0,42	A
44	4-[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0.0038	1	16	>64,0	357,0	0,57	A
45	N-ciclohexil-5-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutyl]isoxazol-3-carboxamida		>64,0	>64,0	>64,0	388,1	0,55	A
46	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-quinidin-4-ilisoxazol-5-il)butanamida	0.0054				390,1	0,4	A
47	N-hidroxi-4-[3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0.0041	1	16	>64,0	369,1	0,55	A
48	4-[3-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0.0242	32	32	>64,0	442,1	0,56	A

(continuación)

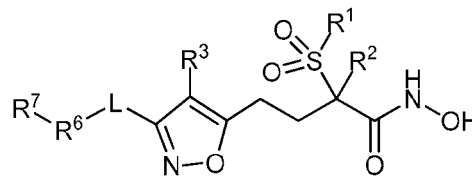
N.º de ejemplo	Nombre de compuesto	PA:Cl ₅₀ (µM)	PA-UC12120 (µg/µl)	EC-1 (µg/µl)	AB-3167 (µg/µl)	Masa	Tiempo de retención	Procedimiento
49	N-hidroxi-4-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0424	32	>64,0	>64,0	369,1	0,55	A
50	4-[3-(2,4-difluorofenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		1	16	>64,0	375,0	0,58	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o Fórmula II



Fórmula I



Fórmula II

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en las que
R¹ es alquilo (C₁-C₃);
R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);
R³ es hidrógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), ciano, haloalcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), halógeno, o hidroxilo;
- 10 L es un enlace, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-,
-(CH₂)_nNR⁴SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p-, o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-;
R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquylcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil
(C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), o formilo;
n es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 15 p es 0, 1, 2, 3 o 4;
- R⁶ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alcoxycarbonil (C₁-C₆)-NR⁴-alquilo
(C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₂), ariloxi (C₆-C₁₂), ariltio (C₆-C₁₂), aril
(C₆-C₁₂)-NR⁴-, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquiltio (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-NR⁴-, heteroarilo
(C₅-C₁₂), heteroariloxi (C₅-C₁₂), heteroariltio (C₅-C₁₂), heteroaril (C₅-C₁₂)-NR⁴-, heterociclo (C₃-C₁₃), heterocicloxi
(C₃-C₁₃), heterociclotio (C₃-C₁₃), heterociclo (C₃-C₁₃)-NR⁴-, hidroxialquilo (C₁-C₁₀), mercaptoalquilo (C₁-C₆),
(NR⁴R⁵)alquilo, o (NR⁴R⁵)carbonilo; y
- 20 R⁷ está ausente, arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆),
heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroaril (C₅-C₁₂)alquilo (C₁-C₆), heterociclo (C₃-C₁₃), o heterociclo (C₃-C₁₃)-alquilo (C₁-C₆).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

- 25 R¹ es alquilo (C₁-C₃);
R² es alquilo (C₁-C₃);
R³ es hidrógeno;
- L es un enlace, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-,
-(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p-, o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-;
- 30 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈);
n es 0, 1 o 2;
p es 0, 1 o 2;
- R⁶ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₂), ariloxi (C₆-C₁₂),
cicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo (C₅-C₁₂), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), o carbonilo (NR⁴R⁵); y
- 35 R⁷ está ausente o heterociclo (C₃-C₁₃).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

- R¹ es metilo;
R² es metilo;

R³ es hidrógeno;

L es un enlace, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$, o $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$;

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈);

5 n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

R⁶ es arilo (C₆-C₁₂) o ariloxi (C₆-C₁₂), en el que el grupo arilo (C₆-C₁₂) para cada uno es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que son independientemente alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), halógeno, o metilendioxi; y

10 R⁷ está ausente o heterociclo (C₃-C₁₃), en el que el heterociclo (C₃-C₁₃) es morfolinilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R¹ es metilo;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno;

15 L es un enlace, $-(CH_2)_2-$, $-O(CH_2)-$, $-(CH_2)O(CH_2)-$, $-S(CH_2)-$, $-(CH_2)_2NR^4(CH_2)-$, $-SO_2NR^4(CH_2)-$, o $-CONR^4(CH_2)-$;

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈);

R⁶ es arilo (C₆-C₁₂) o ariloxi (C₆-C₁₂), en el que el grupo arilo (C₆-C₁₂) para cada uno es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes que son independientemente alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), halógeno, o metilendioxi; y

20 R⁷ está ausente o heterociclo (C₃-C₁₃), en el que el heterociclo (C₃-C₁₃) es morfolinilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

(2R)-4-[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-4-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-4-[3-(2-fluoro-4-metoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

25 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(3-fenilisoxazol-5-il)butanamida;

(2R)-4-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(5-fenilisoxazol-3-il)butanamida;

4-[5-(2-fluorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

4-{5-[(benciloxi)metil]isoxazol-3-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

30 4-[5-(2,6-clorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

N-({3-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil]isoxazol-5-il}metil)-4-metoxibenzamida;

N-hidroxi-4-[5-[(2-metoxifenoxi)metil]isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

N-hidroxi-2-metil-4-[5-(3-metilfenil)isoxazol-3-il]-2-(metilsulfonyl)butanamida;

N-hidroxi-4-[5-(2-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

35 4-((5-[[ciclopropil{2-fenoxietil}amino]metil]isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

N-hidroxi-4-(5-[[2-metoxifenil]tio]metil]isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

4-[5-(3,4-clorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

4-[5-(3-fluorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

4-{5-[4-(difluorometoxi)-3-metilfenil]isoxazol-3-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

- 4-[5-(2,6-dimetoxifenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-{5-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]isoxazol-3-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[5-({[(4-fluorofenil)sulfonil]amino}metil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 5 N-hidroxi-4-[5-(3-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[5-(2,3-clorofenil)isoxazol-3-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[3-(2,6-dimetoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 10 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[3-(2,3,4-trifluorofenil)isoxazol-5-il]butanamida;
 N-hidroxi-2-metil-4-[3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il]-2-(metilsulfonil)butanamida;
 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[3-(2-feniletíl)isoxazol-5-il]butanamida;
 4-[3-(3,4-difluorofenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[3-(3,4-dimetoxifenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 15 4-[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 N-hidroxi-4-[3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[3-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 N-hidroxi-4-[3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-[3-(2,4-difluorofenil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 6.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que
- R¹ es metilo;
 R² es metilo;
 R³ es hidrógeno;
- 25 L es un enlace, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$, o $-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$;
 R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈);
 n es 0, 1 o 2;
 p es 0, 1 o 2;
- 30 R⁶ es heteroarilo (C₅-C₁₂), en el que el heteroarilo (C₅-C₁₂) es piridinilo, quinolinilo, o tienilo sustituido opcionalmente cada uno con 1 sustituyente que es alquilo (C₁-C₆) o halógeno; y
 R⁷ está ausente.
- 7.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que
- R¹ es metilo;
- 35 R² es metilo;
 R³ es hidrógeno;
 L es un enlace;

R⁶ es heteroarilo (C₅-C₁₂), en el que el heteroarilo (C₅-C₁₂) es piridinilo, quinolinilo, o tienilo sustituido opcionalmente cada uno con 1 sustituyente que es alquilo (C₁-C₆) o halógeno; y

R⁷ está ausente.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

- 5 4-[3-(5-etil-2-tienil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-quinolin-2-ilisoxazol-5-il)butanamida;
4-[3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-quinolin-3-ilisoxazol-5-il)butanamida;
4-[3-(3-fluoropiridin-2-il)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
10 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-quinolin-4-ilisoxazol-5-il)butanamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R¹ es metilo;

R² es metilo;

- 15 R³ es hidrógeno;

L es un enlace, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p-, o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈);

n es 0, 1 o 2;

- 20 p es 0, 1 o 2;

R⁶ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), o (NR⁴R⁵)carbonilo, en el que el cicloalquilo (C₃-C₈) es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente que es es hidroxil; y

R⁷ está ausente.

- 25 **10.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R¹ es metilo;

R² es metilo; R³ es hidrógeno;

L es un enlace, -(CH₂)-, -O(CH₂)-, -NR⁴(CH₂)-, o -NR⁴CO-;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₈);

- 30 R⁶ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), o (NR⁴R⁵)carbonilo, en el que el cicloalquilo (C₃-C₈) es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente que es es hidroxil; y

R⁷ está ausente.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

- 35 ({3-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]isoxazol-5-il}metil)metiltiocarbamato de S-butilo;
N-hidroxi-4-[5-(9-hidroxinonil)isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
N-hidroxi-4-[5-[(1-hidroxiciclohexil)metil]isoxazol-3-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
({3-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]isoxazol-5-il}metil)isopropilcarbamato de etilo;
butilcarbamato de {3-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]isoxazol-5-il}metilo;

4-[3-(1-etoxi-1-metiletil)isoxazol-5-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

N-ciclohexil-5-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]isoxazol-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el tratamiento de infecciones bacterianas.