

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 924 058**

51 Int. Cl.:

C07K 7/62 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2015 PCT/US2015/066210**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16100578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2015 E 15840980 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022 EP 3233889**

54 Título: **Polimixinas antimicrobianas para el tratamiento de infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

16.12.2014 US 201462092780 P

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

04.10.2022

73 Titular/es:

**SHANGHAI MICURX PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
Room B301, 3/F, Building 1, No. 1976 Middle Gaoke Road
China (Shanghai) Pilot Free Trade Zone, CN**

72 Inventor/es:

**GORDEEV, MIKHAIL FEDOROVICH;
LIU, JINQIAN;
WANG, XINGHAI y
YUAN, ZHENGYU**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 924 058 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

Polimixinas antimicrobianas para el tratamiento de infecciones bacterianas

Campo de la invención

5 En este documento se proporcionan nuevos derivados de polimixinas, composiciones farmacéuticas de los mismos, métodos para su uso y métodos de preparación de los mismos. Estos compuestos tienen actividades potentes contra especies microbianas (bacterianas) patógenas.

Antecedentes de la invención

10 Se necesitan con urgencia agentes antimicrobianos para combatir las infecciones gramnegativas difíciles de tratar. Los antibióticos Gram-negativos actuales se han vuelto menos efectivos debido a una resistencia bacteriana generalizada. El nuevo antibacteriano debería poseer niveles útiles de actividad contra ciertos patógenos humanos y veterinarios, incluidos los patógenos Gram-negativos implicados en infecciones graves, tales como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Klebsiella pneumoniae*.

15 Entre otros antibacterianos, las polimixinas destacan por su alta potencia contra patógenos Gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Esta clase se compone de varios análogos de péptidos cíclicos estructuralmente relacionados, incluida la polimixina B (PMB) y la polimixina E (colistina), como se describe, por ejemplo, en Velkov et al. en J. Med. Chem., 2010, vol. 53, pp. 1898-1916.

20 Desafortunadamente, aunque son muy potentes contra las bacterias, las polimixinas sufren de toxicidad inherente a la clase de péptidos catiónicos. Esto conduce a la alta frecuencia de efectos adversos graves, principalmente debido a la persistencia de las polimixinas in vivo después de la administración a un mamífero o a un ser humano, con acumulación predominante de estos agentes en los riñones.

La acumulación de colistina en los tejidos renales provoca efectos secundarios graves, hasta e incluyendo la falla orgánica. En este documento se proporcionan nuevos compuestos de polimixina con una seguridad significativamente mejorada y una menor propensión a los efectos adversos, en comparación con otros productos farmacéuticos de polimixina.

25 Se han descrito diversos derivados de polimixina y ciclopéptidos estructuralmente relacionados, por ejemplo, en las publicaciones WO 2015/149131, WO 2015/135976, US 2015/0031602, WO 2014/188178, WO 2014/108469, CN 103923190, US 2014/0162937, WO 2014/028087, WO 2013/112548, CN 103130876, WO 2013/072695, WO 2012/168820, WO 2012051663, US 2012/0283176, US 2010/0160215, US 2009/0215677, WO 2008/017734, WO 2006/045156, US 2006/0004185, US 6380356, y US 3450687. Ninguna de estas referencias describe específicamente o contempla en general los compuestos de la presente invención, ni el nuevo concepto para reducir la nefrotoxicidad de los antibióticos de polimixina proporcionados en este documento.

30 Sumario de la invención

En este documento se proporcionan compuestos con actividad antibacteriana útil, en particular, contra microorganismos Gram-negativos.

35 Se sabe que la actividad antimicrobiana (antibacteriana) de las polimixinas generalmente es paralela a su toxicidad en mamíferos. De este modo, los antibacterianos más potentes de esta clase son generalmente más tóxicos (véase, por ejemplo, Keirstead et al. en Toxicol. Sci. 2014, vol. 137, pp. 278-291). Los efectos adversos de las polimixinas resultan de la acumulación de las mismas en los riñones debido a la unión de estas moléculas a las células del túbulo renal (nefronas), seguido de la ruptura de las membranas de los mamíferos y la posterior nefrotoxicidad, especialmente si se requiere una terapia más prolongada.

Las nuevas polimixinas proporcionadas en este documento exhiben una potente actividad antibacteriana in vitro e in vivo, mientras que son notablemente menos tóxicas para un sujeto mamífero bajo el tratamiento. Esta combinación de actividad antibacteriana y tolerabilidad mejorada se logra con un diseño único de los compuestos proporcionados en este documento.

45 En contraste con las polimixinas convencionales descritas en la técnica anterior, las composiciones proporcionadas en este documento son estructuras de polimixina novedosas que incorporan al menos una funcionalidad lábil metabólicamente (química o bioquímicamente) (tal como un grupo éster, carbamato o fosfato) que se escinde in vivo después de que el fármaco ha ejercido su efecto bactericida deseado. Es importante destacar que las nuevas moléculas exhiben suficiente estabilidad metabólica y tiempo de residencia para exhibir el efecto antibacteriano deseado, pero luego se degradan metabólicamente in vivo, evitando de este modo una acumulación dañina en los tejidos de los órganos, tales como los riñones. Dado que este procedimiento metabólico produce metabolitos mucho menos tóxicos (en comparación con el fármaco original), los efectos adversos (tales como la nefrotoxicidad) se minimizan o eliminan.

Este enfoque general se refiere a la estrategia de química médica de "un fármaco blando", como se describe para los esteroides antiinflamatorios por Brutsche et al. en Lancet. 2000, vol. 356, pp. 556-561.

Es importante distinguir el diseño de fármaco blando de un concepto opuesto de "un profármaco", en el que se proporciona un derivado lábil del fármaco para impartir, por ejemplo, una solubilidad mejorada o una toxicidad aguda reducida, como se revisó, por ejemplo, por Huttinen et al. en Pharmacol. Rev. 2011, vol. 63, pp. 750-771. Si bien ambas clases están sujetas al metabolismo *in vivo*, la diferencia fundamental entre los fármacos blandos y los profármacos es que un fármaco blando es activo antes de ser metabolizado, mientras que un profármaco produce el fármaco altamente activo solo después de que se metaboliza, y normalmente es inactivo en su forma no metabolizada. Efectivamente, el fármaco blando es el verdadero fármaco (es decir, la entidad activa), mientras que el profármaco es simplemente una forma de administración del fármaco activo. Se han informado ciertos profármacos de éster de polimixinas, como se describe, por ejemplo, por Hobbs en una Publicación de la Patente FR 6035 19680708. La forma de profármaco de colistina, metanosulfonato de colistina, fue descrita, por ejemplo, por Bergen et al. en Antimicrob. Agents Chemother. 2006, vol. 50, pp. 1953-1958. De manera importante, el último agente terapéutico todavía sufre de la nefrotoxicidad típica de la colistina, ya que la colistina liberada de este profármaco todavía se acumula en el riñón.

Ninguna literatura anterior informó sobre ningún diseño o aplicación de fármacos blandos de polimixina para limitar la exposición sistémica a largo plazo y la acumulación tisular de polimixinas, la causa de la nefrotoxicidad de esta clase. Adicionalmente, se sabe que esta clase inhibe ciertas clases de enzimas similares a las implicadas en procedimientos metabólicos comunes. De este modo, la inhibición de la polimixina B de las enzimas esterasas fue descrita por Cohen et al. en Antibiot. Chemother. 1954, pp. 18-24. Por lo tanto, un experto en bioquímica normalmente anticiparía que no es factible la degradación metabólica de un derivado de éster de polimixina con el fin de crear una polimixina de fármaco blando.

Sorprendentemente, los compuestos proporcionados en este documento se metabolizan *in vivo* después de ejercer el efecto antibacteriano deseado de los mismos. De este modo, no es posible una acumulación excesiva de dichos compuestos en los tejidos en virtud del diseño único que promueve el metabolismo de los compuestos antibacterianos proporcionados en este documento. Los procedimientos metabólicos implicados pueden incluir, por ejemplo, la escisión mediada por esterasa de un grupo éster, la escisión mediada por fosfatasa de un grupo fosfato o fosfonato, la escisión mediada por hidrolasa de un grupo carbamato o la escisión mediada por reductasa de un derivado de hidroxilamina. Es importante destacar que los grupos de diseño antes mencionados se incorporan selectivamente en estructuras de polimixina para cumplir con la relación estructura-actividad (SAR) para esta clase, sin disminuir la eficacia antibacteriana, e incluso sirviendo para maximizar esta última.

Un experto en la técnica apreciaría que no todo sustrato potencial para la degradación metabólica es apropiado para su uso como fármaco blando terapéutico. Antes de que tenga lugar dicha degradación, la molécula de fármaco blando intacta debe residir *in vivo* durante un período de tiempo suficiente para ejercer su efecto antibacteriano en sangre y/o tejidos. Si el procedimiento de degradación es demasiado rápido, entonces la cantidad de fármaco blando intacto capaz de ejercer una acción antibacteriana será insuficiente para la erradicación de patógenos, lo que dará como resultado una falta de efecto terapéutico. Tales compuestos no pueden servir como fármacos blandos.

Por otro lado, si un posible fármaco blando de polimixina es demasiado estable *in vivo*, aún ejercería nefrotoxicidad, que se manifiesta después de la acumulación en los riñones del fármaco intacto. Como resultado, dicho compuesto no se degradaría a una velocidad suficiente (después de lograr el efecto antibacteriano), lo que conduciría a su acumulación y nefrotoxicidad. Como resultado, tales compuestos tampoco pueden servir como fármacos blandos.

En efecto, la estructura del fármaco blando debe reconciliar dos propiedades opuestas: un tiempo de residencia suficientemente largo *in vivo* y una degradación metabólica suficientemente rápida. Sorprendentemente, los compuestos descritos en este documento satisfacen el requisito estricto de estabilidad relativa del fármaco blando necesario para el efecto antibacteriano, así como la degradación metabólica controlada de tales compuestos que previene la acumulación excesiva en los tejidos y la nefrotoxicidad resultante.

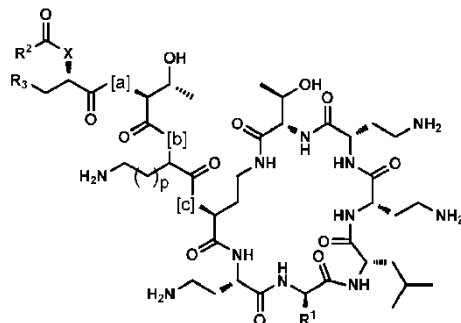
Además de una degradación metabólica, los compuestos proporcionados en este documento pueden degradarse *in vivo* a través de una escisión química, tal como la autoescisión dependiente del pH conocida para moléculas que tienen un grupo éster y un grupo amina libre. Cuando estos dos grupos están relativamente cerca uno del otro, y los grupos amina están esencialmente libres (en condiciones de pH neutro o fisiológico), el grupo amina puede ser acilado por el grupo éster, lo que da como resultado que el grupo acilo se transfiera del átomo de oxígeno al átomo de nitrógeno. Esta alteración de la estructura del fármaco activo original puede dar como resultado un producto degradante menos activo o inactivo con una menor propensión a los efectos adversos.

La degradación metabólica o química mencionada anteriormente de los compuestos proporcionados en este documento puede dar como resultado productos de degradación significativamente menos tóxicos, por ejemplo, con una carga molecular neta (total) reducida, con esta carga implicada en la unión de otras polimixinas a las membranas de los mamíferos y su acumulación en los tejidos renales.

La degradación metabólica o química mencionada anteriormente de los compuestos proporcionados en este documento puede dar como resultado una cantidad significativamente menor de productos de degradación tóxicos

con cadenas laterales lipófilas truncadas (minimizadas o cortadas), estando esta cadena lateral implicada en la alteración de las membranas de los mamíferos y la nefrotoxicidad causada por los fármacos de polimixina colistina y polimixina B.

En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula I:



I,

5

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

R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o CH_2Ph ; y en el que

X es NH o N(alquilo C_{1-6}), y R^3 es NH_2 , CH_2NH_2 o imidazolilo;

10 R^2 es aril[$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4a}$] $_r$, biaril[$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4a}$] $_r$, aril[$\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{4a}$] $_r$, biaril[$-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{4a}$] $_r$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C_{1-14} -dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o alquilo C_{1-14} -tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR^{11})(OR^{12}); en el que R^5 , R^6 , R^7 , L, R^{11} , R^{12} , m, n y r son como se definen a continuación;

R^{4a} y R^8 son independientemente alquilo C_{1-14} o cicloalquilo C_{3-6} ;

r es 1 o 2;

15 L se selecciona de O, NH, N(alquilo C_{1-6}), alquilenos C_{1-6} , $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $\text{CR}^4=\text{CR}^6-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{CR}^6=\text{CR}^{10}$, $\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $\text{NH}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o\text{O}$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o\text{NH}$, y $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$;

R^4 hasta R^7 y R^9 y R^{10} son independientemente H, NH_2 , halo, NH(alquilo C_{1-6}), NH(Oalquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-14} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o

20 cualquiera de los dos de R^4 hasta R^{10} , junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de O, o que contiene un átomo de O y un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N y S y en el que los átomos restantes son carbono; o

cualquiera de i) R^4 y R^5 , ii) R^6 y R^7 , iii) R^4 y R^6 , iv) R^9 y R^{10} , v) R^6 y R^{10} , y vi) R^4 y R^9 , junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilenos C_{3-6} ; o

25 cualquiera de los dos de R^4 hasta R^7 y R^9 y R^{10} junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros en el que el anillo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; o

30 R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en el que los átomos restantes son carbono;

R^{11} y R^{12} son independientemente H, N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-14} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o

R^{11} y R^{12} junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros en el que los 2, 3 o 4 átomos adicionales son carbono; o

35 cualquiera o ambos de i) R^4 y R^{11} y ii) R^6 y R^{12} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de O y un átomo de P y donde los átomos restantes son carbono;

en el que m, n, o y p se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2 y en el que cuando L es $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, entonces $m + n + o \geq 1$; y

cada uno de [a], [b] y [c] es NH.

En otro aspecto es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 También se divulga un método para el tratamiento de una infección microbiana o bacteriana en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

También se proporciona una estrecha relación con la polimixina B y los análogos de colistina de la misma clase, que difieren de las estructuras anteriores en una cadena lateral, o por hasta 2 aminoácidos en un núcleo ciclopeptídico de dichas moléculas, en lugar de ciertos aminoácidos presentes en la polimixina B y colistina.

10 Estos abarcan, por ejemplo, polimixina A, polimixina F, polimixina S1, polimixina K o derivados de octapeptina que incorporan grupos metabólicamente lábiles similares al grupo R² proporcionado en este documento. Se entiende que tales moléculas también pueden estar presentes en el agente antibacteriano proporcionado en este documento, junto con los compuestos de fórmulas I-V.

15 También se proporciona el grupo R² en un compuesto de fórmulas I-V incorpora una(s) estructura(s) de clase antimicrobiana diferente de las polimixinas que actúan en una(s) diana(s) biológica(s) adicional(es). Esta modificación puede emplearse para lograr un espectro antimicrobiano óptimo, por ejemplo, para dirigir tanto los patógenos Gram-negativos como Gram-positivos, bacterias resistentes a la polimixina o micobacterias. Dichas estructuras antimicrobianas R² pueden incorporar agentes antibacterianos o elementos estructurales bioactivos de los mismos seleccionados entre inhibidores de la síntesis de proteínas (por ejemplo, oxazolidinonas, fenicoles, aminoglucósidos, oxaboroles, inhibidores de la péptido deformilasa, tetraciclinas, mupirocina o ácido fusídico), inhibidores de la biosíntesis de la pared celular (por ejemplo, betalactámicos, cicloserina o fosfomicina), inhibidores de la girasa A y/o topoisomerasa IV (por ejemplo, fluoroquinolonas o piridonas), inhibidores de dihidrofolato (por ejemplo, trimetoprima), inhibidores de la síntesis de folato (por ejemplo, fármacos de sulfa), inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos (FAB) (por ejemplo, estructuras descritas en el documento PCT WO 2011026529, o estructuras inhibitorias adicionales revisadas, por ejemplo, en *Europ. J. Med. Chem.* 2014, vol. 84, pp. 382-394), o inhibidores de la bomba de expulsión bacteriana (por ejemplo, fragmentos di-, tri- o polipeptídicos que contienen aminoácidos básicos, tales como arginina y/o lisina).

20 El grupo R² en un compuesto de fórmulas I-V puede incorporar un grupo sideróforo quelante de hierro (por ejemplo, un grupo catecol o catecol halogenado, un grupo N-hidroxiamida o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de amida o N-hidroxi amida de 6 miembros) introducido para aumentar la actividad antibacteriana de un compuesto de fórmulas I-V mediante el empleo del sistema de transporte de hierro bacteriano, para una administración más eficiente del fármaco a un objetivo bacteriano.

25 Se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I-V, o una de sus sales, profármacos, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Se proporciona un método de tratamiento de infecciones microbianas (bacterianas) en seres humanos u otros animales de sangre caliente administrando al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-V o una de las sales, profármacos, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo. El compuesto de fórmulas I-V se puede administrar, por ejemplo, por vía oral, parenteral, transdérmica, tópica, rectal o intranasal, incluyendo dicha administración en forma de aerosol líquido o sólido.

40 Se proporcionan nuevos intermedios y procedimientos de preparación de los compuestos de fórmulas I-V.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados que se dan a continuación.

45 El contenido de átomos de carbono de diversas unidades estructurales que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en la unidad estructural, es decir, el prefijo Ci-j indica una unidad estructural del número entero "i" al número entero "j". átomos de carbono, inclusive. De este modo, por ejemplo, alquilo C₁₋₁₄ se refiere a alquilo de uno a catorce átomos de carbono, inclusive.

50 El término alquilo se refiere a grupos hidrocarburo saturados tanto lineales como ramificados. La referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca sólo el radical de cadena lineal, y se hace referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo". A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" contiene de 1-12 átomos de carbono. Además de cualquier grupo mencionado específicamente en cualquiera de los ejemplos de las reivindicaciones, el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, biarilo, heterocíclico y heteroarilo (Het). En algunos ejemplos, alquilo incluye, pero no se limita a, difluorometilo, 2-fluoroetilo, trifluoroetilo,

(adamantano-1-il)metilo, 3-(ciclohexil)propilo, 4-propilciclohexilo, -CH=CH-arilo, -CH=CH-heterocíclico, -CH=CH-heteroarilo, -CH₂-fenilo, bifenilmetilo y similares. En algunos ejemplos, el alquilo no está sustituido.

5 El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente. A menos que se especifique lo contrario, el "alquileo" lineal contiene de 1 a 12 átomos de carbono. El grupo alquileo está opcionalmente sustituido como se describe para alquilo. En algunos ejemplos, el alquileo no está sustituido.

10 El término alqueniilo se refiere a grupos hidrocarburo tanto lineales como ramificados que contienen al menos un doble enlace y, en algunos ejemplos, 1, 2 o 3 dobles enlaces. A menos que se especifique lo contrario, "alqueniilo" contiene de 2 a 12 átomos de carbono. Además de cualquier grupo mencionado específicamente en cualquiera de los ejemplos o las reivindicaciones, el alqueniilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, biarilo, heterocíclico y heteroarilo. En algunos ejemplos, alqueniilo incluye, pero no se limita a, difluorometilo, 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, (adamantano-1-il)metilo, 3-(ciclohexil)propilo, 4-propilciclohexilo, -CH=CH-arilo, -CH=CH-heterocíclico, -CH=CH-heteroarilo, -CH₂-fenilo, bifenilmetilo y similares. En algunos ejemplos, el alqueniilo no está sustituido.

15 El término alqueniileno se refiere a un grupo alqueniilo divalente. A menos que se especifique lo contrario, el "alqueniileno" contiene de 2-12 átomos de carbono. El grupo alqueniileno está opcionalmente sustituido como se describe para alqueniilo. En algunos ejemplos, el grupo alqueniileno no está sustituido.

20 El término "cicloalquilo" o "carbociclo" significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado de tres a 18 (en algunos ejemplos, tres a seis) átomos de carbono. En algunos ejemplos, cicloalquilo incluye pero no se limita a ciclopropilo, ciclohexilo, ciclododecanoilo y similares. Además de cualquier grupo mencionado específicamente en cualquiera de los ejemplos o reivindicaciones, el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocíclico y heteroarilo. En algunos ejemplos, el cicloalquilo no está sustituido.

25 El término "cicloalquileo" significa un grupo cicloalquilo divalente o un grupo carbociclo divalente. Además de cualquier grupo mencionado específicamente en cualquiera de los ejemplos o reivindicaciones, el grupo cicloalquileo está opcionalmente sustituido como se describe para cicloalquilo. En algunos ejemplos, el cicloalquileo no está sustituido. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el grupo cicloalquileo C₃₋₆ formado por cualquiera de i) R⁴ y R⁵, ii) R⁶ y R⁷, iii) R⁴ y R⁶, iv) R⁹ y R¹⁰, v) R⁶ y R¹⁰, y vi) R⁴ y R⁹ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y arilo.

30 El término "heteroalquilo" significa un grupo alquilo o cicloalquilo, como se define anteriormente, que tiene un sustituyente que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O y S(O)_n, donde n es un número entero desde 0 a 2, donde en algunos ejemplos el sustituyente incluye, hidroxilo (OH), alcoxi C₁₋₄, amino, tio(-SH) y similares. Dicho heteroátomo se puede incorporar en cualquier parte del grupo heteroalquilo [por ejemplo, el heteroalquilo puede ser alquilo C₁₋₄C(=O)O cicloalquilo C₃₋₆NH₂], o contener un sustituyente heterocíclico [por ejemplo, el heteroalquilo puede ser 2-(4-morfolino)etilo]. En algunos ejemplos, los sustituyentes incluyen -NR_aR_b, -OR_a y -S(O)_n R_c, en el que cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido o -C(O)R (donde R es alquilo C₁₋₄); cada R_b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -SO₂R (donde R es alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₄), -SO₂NRR' (donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄), o -CONR'R" (en el que R' y R" son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁₋₄); n es un número entero desde 0 a 2; y cada R_c es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo opcionalmente sustituido o NR_aR_b donde Ra y Rb son como se definen anteriormente. En algunos ejemplos, heteroalquilo incluye, pero no se limita a, 2-metoxietilo (-CH₂CH₂OCH₃), 2-hidroxietilo (-CH₂CH₂OH), hidroximetilo (-CH₂OH), 2-aminoetilo (-CH₂CH₂NH₂), 2-dimetilaminoetilo (-CH₂CH₂NHCH₃), benciloximetilo, tiofen-2-iltiometilo y similares.

El término "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

45 El término "arilo" se refiere a fenilo o naftilo. Además de cualquier grupo mencionado específicamente en cualquiera de los ejemplos o reivindicaciones, el arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, - alquilo C₁₋₁₂ (no sustituido o sustituido, en un ejemplo con 1, 2 o 3 halo), arilo, -OH, -Oalquilo C₁₋₁₂, -S(O)_nalquilo C₁₋₄ (en el que n es 0, 1 o 2), -alquilo C₁₋₄NH₂, -NHalquilo C₁₋, -C(=O)H, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, OC(=O)NR^aR^c, OC(=O)heteroarilo, OC(=O)(anillo heterocíclico) y -C=N-OR_d en el que R_d es hidrógeno o -alquilo C₁₋₄.

50 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, cada uno como se define en este documento, incluso cuando el arilo y el alquilo están opcionalmente sustituidos como se describe en sus respectivas definiciones.

55 El término "arilheteroarilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo heteroarilo, cada uno como se define en este documento, incluso cuando el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos como se describe en sus respectivas definiciones.

El término "heteroarilarilo" se refiere a un grupo heteroarilo sustituido con un grupo arilo, cada uno como se define en este documento, incluso cuando el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos como se describe en sus respectivas definiciones.

5 El término "biarilo" se refiere a un grupo arilo como se define en este documento sustituido con otro grupo arilo como se define en este documento, incluso cuando los grupos arilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente como se describe en la definición.

El término "biarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo que está sustituido con otro grupo arilo, cada uno como se define en este documento, incluso cuando cada arilo independientemente y el alquilo están opcionalmente sustituidos como se describe en sus respectivas definiciones.

10 Los términos heterocíclico, anillo heterocíclico y heterociclo se refieren a un anillo aromático monocíclico o bicíclico o un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que no es aromático que comprende de 3 a 12 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, P(=O) y S(O)_m dentro del anillo, en el que m es un número entero desde 0 a 2. Además de cualquier grupo mencionado específicamente en cualquiera de los ejemplos o reivindicaciones, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, OC(=O)NR^aR^b, -alquilo C₁₋₂₀, -OH, -NH₂, -Oalquilo C₁₋₂₀, -S(O)_malquilo C₁₋₂₀ (en el que m es 0, 1 o 2), -alquilo C₁₋₂₀-NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -C(=O)H, o -C=N-OR^d en los que cada R^a, R^b y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₂₀. En algunos ejemplos, el anillo heterocíclico no está sustituido. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el anillo de 4 a 7 o de 5 a 7 miembros formado por dos cualesquiera de R⁴ hasta R¹⁰ y/o formado por R¹¹ y R¹² y/o formado por R⁴ y R¹¹ y/o formado por R⁶ y R¹² está opcionalmente sustituido como se describe en este documento por heterociclo. En algunos o en cualquiera de los ejemplos, el anillo de 4 a 7 miembros formado por R¹¹ y R¹² y/o formado por R⁴ y R¹¹ y/o formado por R⁶ y R¹² está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y arilo.

El término "insaturado" en el contexto del término cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclo se refiere a un anillo parcialmente insaturado, pero no aromático.

25 En algunos ejemplos, los anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limita a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, isoxazolinona, fenoxacina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiadiazol, tetrazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también conocido como tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidina, tetrahydrofuranilo, 1,3-benzoxazina, 1,4-oxazina-3-ona, 1,3-benzoxazina-4-ona, pirrolidina, pirrolidina-2-ona, oxazolidina-2-ona, azepina, perhidroazepina, perhidroazepina-2-ona, perhidro-1,4-oxazepina, perhidro-1,4-oxazepina-2-ona, perhidro-1,4-oxazepina-3-ona, perhidro-1,3-oxazepina-2-ona, azabiciclo[3.1.0]hexano y similares, y N-óxidos de dichos heterociclos de nitrógeno. Además de cualquier grupo mencionado específicamente en cualquiera de los ejemplos o reivindicaciones, los anillos heterocíclicos incluyen anillos sustituidos y no sustituidos, incluyendo los sustituidos con grupos seleccionados de C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, OC(=O)NR^aR^b donde cada R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

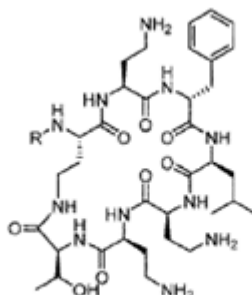
El término heteroarilo se refiere a un anillo heterocíclico con enlace C o N de cinco (5) o seis (6) miembros, condensado opcionalmente con un benceno o con otro anillo heterocíclico (en el que al menos uno de los anillos heterocíclicos es aromático). En algunos ejemplos, el heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridina, tiofeno, furano, pirazol, indol, bencimidazol, quinolina, pirimidina, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 3-pirazinilo, 4-oxo-2-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 4-oxo-2-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1,2,3-oxatiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isopirrolilo, 4-isopirrolilo, 5-isopirrolilo, 1,2,3-oxatiazol-1-óxido, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-oxo-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 5-oxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo y 5-isotiazolilo, 1,3,4-oxadiazol, 4-oxo-2-tiazolinilo o 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, tiazoldiona, 1,2,3,4-tiatiazol y 1,2,4-ditiazolona. Además de cualquier grupo mencionado específicamente en cualquiera de los ejemplos o reivindicaciones, los grupos heteroarilo incluyen anillos sustituidos y no sustituidos, incluidos los sustituidos con grupos seleccionados de C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, y OC(=O)NR^aR^b donde cada R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En algunos ejemplos, el heteroarilo no está sustituido.

55 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo, cada uno como se define en este documento.

A menos que se especifique lo contrario, "átomo de carbono" significa el átomo del elemento carbono opcionalmente sustituido con H, halo, NR^aR^b, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo o con un anillo heterocíclico. El átomo de carbono comprende átomos con hibridación electrónica sp³, sp² y sp.

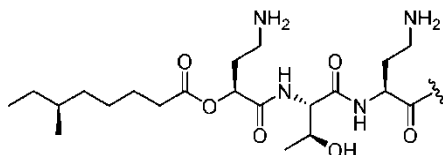
"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos donde ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente mono o disustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo arilo está mono o disustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo arilo no está sustituido con el grupo alquilo.

El compuesto D93 del documento WO 2015/135976 tiene la siguiente estructura:



Andamio de heptapéptido de poliximina B (PMBH) ,

en la que el grupo R en la estructura anterior es:



Este compuesto se excluye específicamente de cualquiera de los aspectos y ejemplos descritos en este documento.

En algunos ejemplos, el compuesto de fórmula I o II es aquel en el que cuando X es O, entonces R² no es alquilo C₁₋₁₄.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que no son imágenes especulares superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria. (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos proporcionados en este documento pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos se pueden producir como estereoisómeros (R)- o (S)- individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase discusión en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Una sustitución de hidrógeno (H) o carbono (C) para los compuestos de fórmula I incluye una sustitución con cualquier isótopo del átomo respectivo. De este modo, una sustitución de hidrógeno (H) incluye una sustitución del isótopo ¹H, ²H (deuterio), o ³H (tritio), según se desee, por ejemplo, para una terapia terapéutica o de diagnóstico específica, o una aplicación de estudio metabólico, o una mejora de la estabilidad. Opcionalmente, un compuesto de esta invención puede incorporar un isótopo o radioisótopo radiactivo conocido en la técnica, tal como isótopo ³H, ¹⁵O, ¹²C o ¹³N, para proporcionar un compuesto radiomarcado respectivo de fórmula I.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" significa un portador que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no es indeseable biológicamente ni de otro modo, e incluye un portador que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico humano. "Un portador

farmacéuticamente aceptable", como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de tal portador.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

- 5 (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formado con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilénbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o
- 10
- 15 (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"Tratar", "tratamiento" o "terapia" de una enfermedad incluye:

- 20 (1) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad,
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

25 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

30 "Grupo saliente" tiene el significado convencionalmente asociado con él en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo e incluye halógeno, alquilo C₁₋₄sulfonilo, éster o amino tal como cloro, bromo, yodo, mesilo, tosililo, trifluorosulfonilo, metilo, N,O-dimetilhidroxilamino y similares.

35 "Profármaco" significa cualquier compuesto que libera un fármaco original activo según un compuesto proporcionado en este documento *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto proporcionado en este documento se preparan modificando los grupos funcionales presentes en un compuesto proporcionado en este documento de tal manera que las modificaciones pueden escindirse *in vivo* para liberar el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos proporcionados en este documento en los que un grupo hidroxilo, sulfhidrilo, amido o amino en el compuesto está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amido, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limita a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato, benzoato, fosfato o fosfonato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en los compuestos proporcionados en este documento y similares.

40

El término "mamífero" se refiere a todos los mamíferos, incluidos los seres humanos, el ganado y los animales de compañía.

45 Los compuestos descritos en este documento generalmente se nombran según el sistema de nomenclatura IUPAC o CAS. Se pueden usar abreviaturas que son bien conocidas para los expertos en la técnica (por ejemplo, "Ph" para fenilo, "Me" para metilo, "Et" para etilo, "h" para hora u horas y "ta" para temperatura ambiente).

Ejemplos ilustrativos

50 Dentro de la definición más amplia de la presente invención, pueden preferirse ciertos compuestos de los compuestos de fórmula I. Los valores específicos y preferidos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos son solo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

En algunos compuestos preferidos descritos en este documento alquilo C₁₋₁₄ puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, octilo, nonilo, decilo y formas isoméricas de los mismos.

En algunos compuestos preferidos descritos en este documento alqueno C_{2-12} puede ser vinilo, propeno, alilo, buteno y formas isoméricas de los mismos (incluidos los isómeros cis y trans).

En algunos compuestos preferidos descritos en este documento cicloalquilo C_{3-7} puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y formas isoméricas de los mismos.

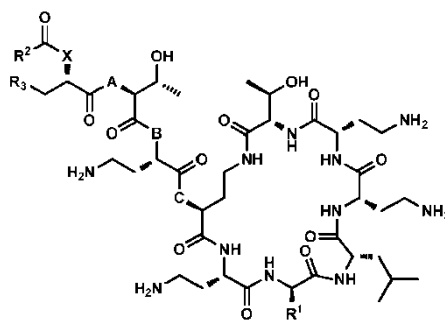
- 5 En algunos compuestos preferidos descritos en este documento heteroalquilo C_{1-14} puede ser hidroximetilo, hidroxietilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(4-morfolino)etilo y 2-metoxietilo.

En algunos compuestos preferidos descritos en este documento, halo puede ser flúor (F) o cloro (Cl).

- 10 Los expertos en la técnica también apreciarán que los compuestos descritos en este documento pueden tener centros quirales adicionales y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. La presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, tautomérica, geométrica o estereoisomérica, o mezcla de las mismas, de un compuesto de la invención.

Cualquier ejemplo descrito en este documento se puede combinar con cualquier otro ejemplo descrito en este documento.

Se proporciona un compuesto de fórmula Ia:



- 15 Ia,

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

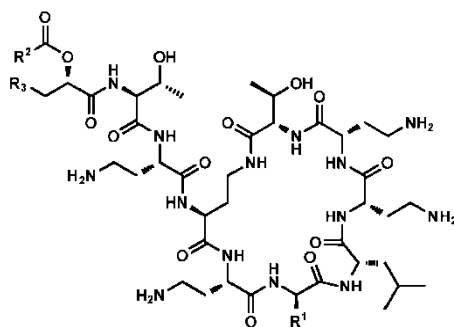
R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph; y en el que cuando X es O o -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O-, luego R² es alquilo C_{1-14} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, arilheteroarilo, heteroarilarilo, aril-C(=O)OR⁴, biaril-C(=O)OR⁴, aril-OC(=O)R⁴, biaril-OC(=O)R⁴, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵ o heteroarilalquilo;

- 20 y en el que cuando X es NH, entonces R² es aril-C(=O)OR⁴, biaril-C(=O)OR⁴, aril-OC(=O)R⁴, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nP(=O)(OR⁸)₂, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nO(P=O)(OR⁸)_h, en el que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-14} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o cualquiera de R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un grupo cicloalquilo C_{3-6} ; y en el que m y n se seleccionan independientemente desde 0 a 2; y en el que R³ es CH₂NH₂ o imidazolilo, y en el que A, B y C se seleccionan independientemente de NH u O.
- 25

En un ejemplo, en un compuesto de fórmula Ia R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph, y R³ es CH₂NH₂, y en el que A, B y C son todos NH.

- 30 En otro ejemplo, se proporcionan los compuestos de fórmula Ia y con la condición de excluir los compuestos proporcionados en la técnica anterior, tales como colistina, polimixina B y los informados en las publicaciones WO 2013/072695, US 2012/0316105, US 8,415,307, WO 2010/091294, WO 2010/130007, US 2010/0160215, WO 2007/066906, US 2006/0004185, US 4,091,092, JP 5,305,3680, JP 4,601,6152, y DE 1,906,699.

En otro ejemplo se proporciona un compuesto de fórmula IIa:

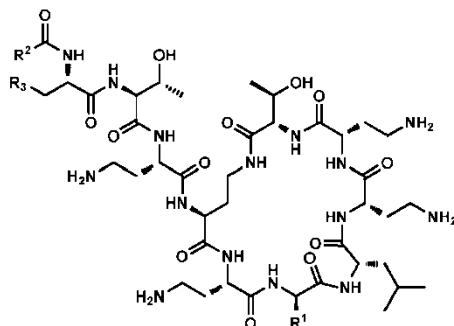


IIa,

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

5 R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o CH_2Ph ; y en el que R^2 es alquilo C_{1-14} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, aril- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, biaril- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, aril- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, aril- $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, biaril- $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, o heteroarilalquilo; y en el que R^3 es CH_2NH_2 o imidazolilo.

En un ejemplo adicional proporcionado en este documento se encuentra un compuesto de la siguiente fórmula IIIa:

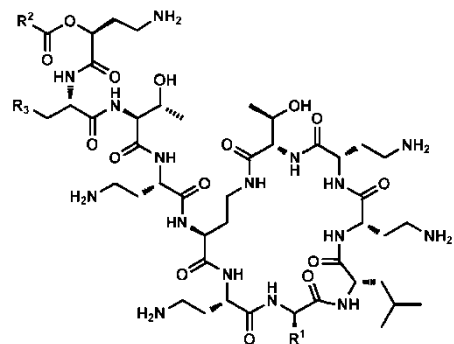


IIIa,

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

10 R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o CH_2Ph ; y en la que R^2 es aril- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, biaril- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, aril- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, biaril- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, aril- $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, biaril- $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ o $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$, en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-14} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o cualquiera de R^4 y R^5 o R^6 y R^7 tomados juntos forman un grupo cicloalquilo C_{3-6} ; y en el que m y n se seleccionan independientemente de 0 a 2; y en el que R^3 es CH_2NH_2 o imidazolilo.

En otro ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula IVa:



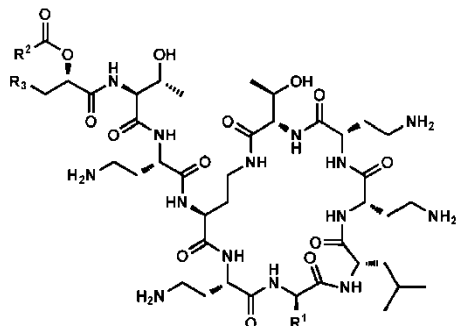
IVa,

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

15 R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o CH_2Ph ; y en el que R^2 es aril- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, biaril- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, aril- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, biaril- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, aril- $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, biaril- $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ o $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$, en el que R^4 , R^5 , R^6 ,

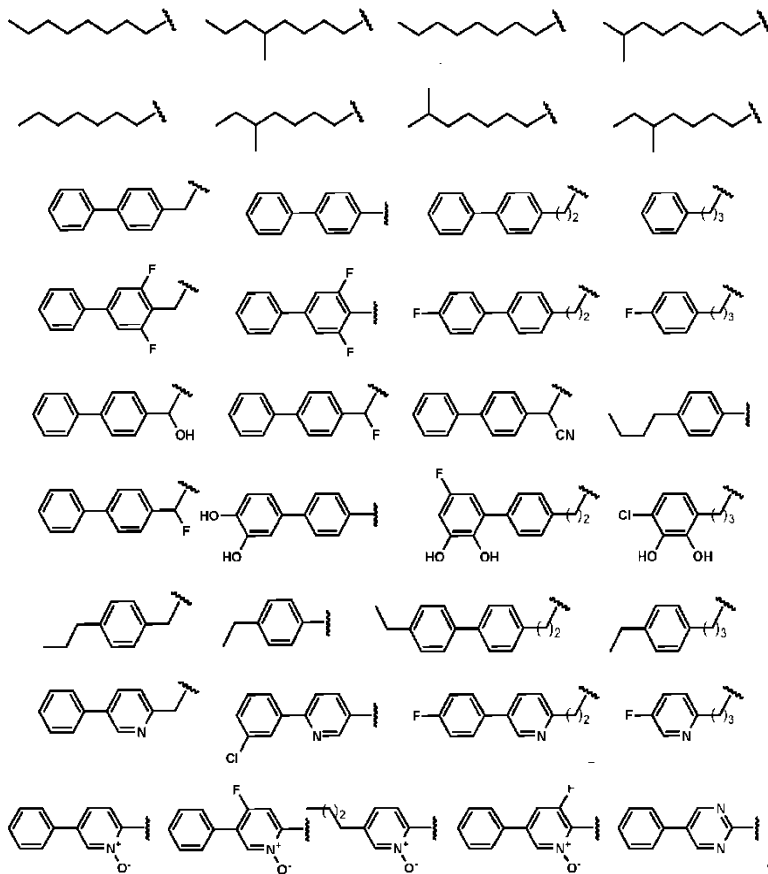
R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o cualquiera de R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆; y en el que m y n se seleccionan independientemente de 0 a 2; y en el que R³ es CH₂NH₂ o imidazolilo.

A continuación se ilustra un grupo preferido de compuestos de fórmula IIa:



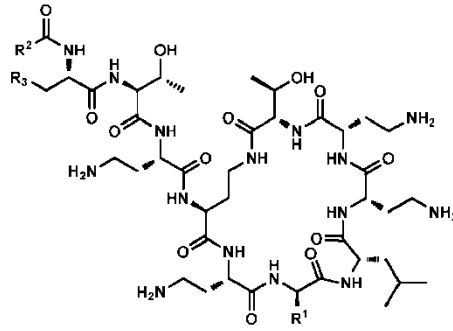
IIa,

en el que R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph; y en el que R² se selecciona de los siguientes grupos:



y R³ es CH₂NH₂ o imidazolilo.

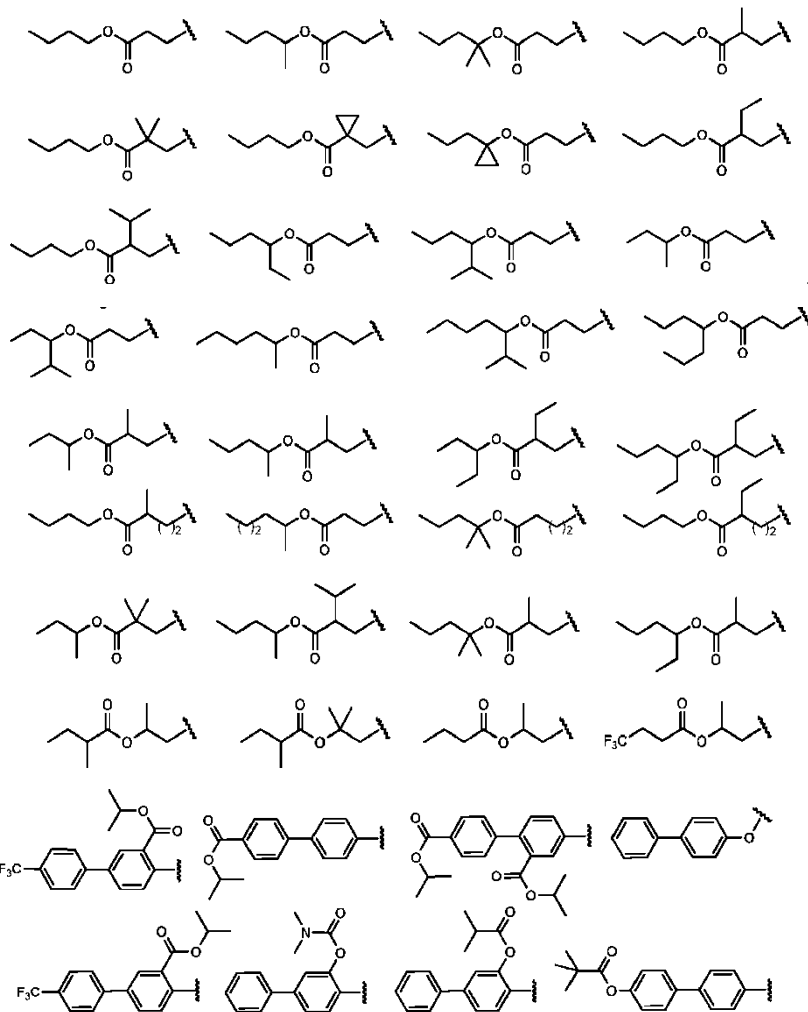
A continuación se ilustra un grupo preferido de compuestos de fórmula IIIa:



IIIa,

en la que R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph; y en la que R² se selecciona de los siguientes grupos:

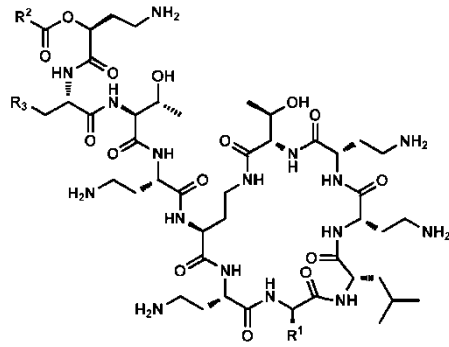
5



10

y R³ es CH₂NH₂ o imidazolilo.

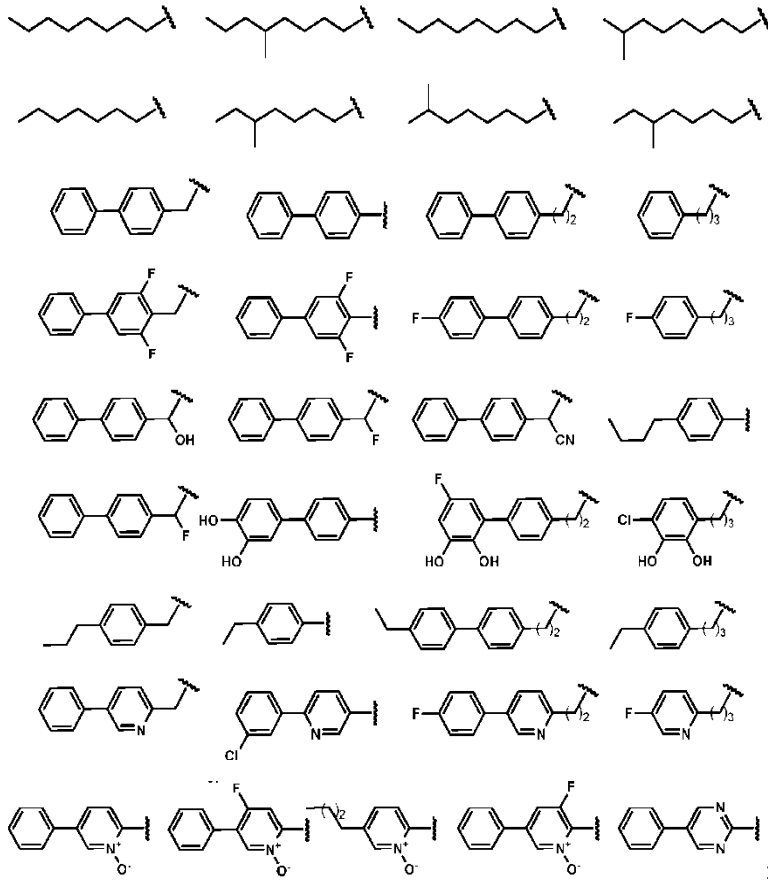
A continuación se ilustra un grupo preferido de compuestos de fórmula IVa:



IV a,

en la que R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph; y en la que R² se selecciona de los siguientes grupos:

5



10

y R³ es CH₂NH₂ o imidazolilo.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde

P es 1;

15 R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph;

[a], [b] y [c] son cada uno NH;

X es O; R³ es CH₂NH₂ o NH₂; y R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo, dihidrofuran-2(3H)-ona)-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona)-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄dihidrofuran-2(3H)-ona)-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); o

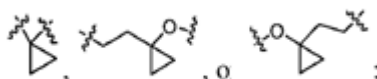
20 X es -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O- o -OC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH-; R³ es CH₂NH₂ o NH₂; y R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); o

X es NH; R³ es CH₂NH₂ o NH₂; y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[-OC(=O)OR⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, dihidrofuran-2(3H)-ona)-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona)-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona)-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); o

- 5 X es N y R³ es NH o N(alquilo C₁₋₆) y R³ y X tomados juntos comprenden NHCH₂CH₂N o N(alquilo C₁₋₆) CH₂CH₂N; y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸; (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸; y

en el que r es 1 o 2;

- 10 L es NH, N(CH₃), CF₂, CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, CH₂CH₂, CH₂CF₂, CF₂CH₂, CH₂CH(CH₃), CH(CH₃) CH₂, CH₂CH₂C(CH₃)₂O, OC (CH₃)₂CH₂CH₂, CH₂CH₂C(CH₃)₂NH, NHC(CH₃)₂CH₂CH₂, CH₂CH(n-hexilo), CH(n-hexilo)CH₂, CH₂CH₂C(i-Pr)₂O, OC(i-Pr)₂CH₂CH₂, OCH(CH₃) CH₂CH₂, CH₂CH₂CH(CH₃)O,



R⁴ hasta R⁷ son independientemente H, halo, alquilo C₁₋₁₄; y R⁸ es H o alquilo C₁₋₁₄; o

cualquiera o ambos de i) R⁴ y R⁵ y ii) R⁶ y R⁷, junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquileno C₃₋₆;

- 15 R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en el que los átomos restantes son carbono;

R¹¹ y R¹² son independientemente H o alquilo C₁₋₁₄; o R¹¹ y R¹² junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 6 miembros en el que los 3 átomos adicionales son carbono opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; y

- 20 en el que m, n y o se seleccionan independientemente entre 0, 1 y 2; y

siempre que cuando X es O, entonces R² no es 5-metil-heptilo.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [a] es NH; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

- 25 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [a] es N(alquilo C₁₋₆); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [a] es O; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

- 30 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [b] es NH; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [b] es N(alquilo C₁₋₆); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [b] es O; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

- 35 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [c] es NH; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [c] es N(alquilo C₁₋₆); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [c] es O; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

- 40 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [a], [b] y [c] son NH; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [a], [b] y [c] son N(alquilo C₁₋₆); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde [a], [b] y [c] son O; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

- 45 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde R¹ es CH₂CH(CH₃)₂; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde R¹ es CH₂Ph; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde p es 0; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde p es 1; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde p es 2; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde X es N y R³ es NH o N(alquilo C₁₋₆) y R³ y X tomados juntos comprenden NHCH₂CH₂N o N(alquilo C₁₋₆)CH₂CH₂N; y R² se define como arriba para cuando X es NH, -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH-, -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O-, u -OC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH-; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ y X tomados juntos comprenden NHCH₂CH₂N o N(alquilo C₁₋₆)CH₂CH₂N; y R² es alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, arilheteroarilo, heteroarilarilo, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, NH(alquilo C₁₋₁₄), NH(Ar), NH-(grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros que contiene al menos uno de los átomos de N, S y O y en el que los átomos restantes son carbono), Oalquilo C₁₋₁₄, OAr, NH(Oalquilo C₁₋₁₄), aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)R⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, o heteroarilalquilo; o R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ y X en conjunto comprenden NHCH₂CH₂N o N(alquilo C₁₋₆)CH₂CH₂N; y R² es aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)R⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o II es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es O; y R² es alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo, arilheteroarilo, heteroarilarilo, NH(alquilo C₁₋₁₄), NH(Ar), NH-(grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros que contiene al menos uno de los átomos de N, S y O y en el que los átomos restantes son carbono), Oalquilo C₁₋₁₄, OAr, NH(Oalquilo C₁₋₁₄), aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)R⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, o heteroarilalquilo; o R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o II es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es O; y R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o II es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es O; y R² es arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o II es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es O; y R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); donde cada arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, -alquilo C₁₋₁₂ e hidroxilo; donde alquilo y alquilo C₁₋₁₄ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo y ciano; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o IV es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O- conectado a -C(=O)R² en el último O; R² es alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, arilheteroarilo, heteroarilarilo, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, NH(alquilo C₁₋₁₄), NH(Ar), NH-(grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros que contiene al menos uno de los átomos de N, S y O y en el que los átomos restantes son carbono), Oalquilo C₁₋₁₄, OAr, NH(Oalquilo C₁₋₁₄), aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)R⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, o heteroarilalquilo; o R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o IV es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O- conectado a -C(=O)R² en el último O; R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o IV es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es -

NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O- conectado a -C(=O)R² en el último O; R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR)¹¹(OR)¹²; donde cada arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, -alquilo C₁₋₁₂ e hidroxilo; donde alquilo y alquilo C₁₋₁₄ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo y ciano; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es O, -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O-, u -OC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH-; y R² es alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, arilheteroarilo, heteroarilarilo, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, NH(alquilo C₁₋₁₄), NH(Ar), NH-(grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros que contiene al menos uno de los átomos de N, S y O y en el que los átomos restantes son carbono), Oalquilo C₁₋₁₄, OAr, NH(Oalquilo C₁₋₁₄), aril[C(=O)OR]⁴_r, biaril[C(=O)OR]⁴_r, aril[OC(=O)R]⁴_r, biaril[OC(=O)R]⁴_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, o heteroarilalquilo; o R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, o L-P(=O)(OR)¹¹(OR)¹²; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es O, -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O- (conectado a -C(=O)R² en el último O), u -OC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH- (conectado a -C(=O)R² en el NH); R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR)¹¹(OR)¹²; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es O, -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O- (conectado a -C(=O)R² en el último O), u -OC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH- (conectado a -C(=O)R² en el NH); R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR)¹¹(OR)¹²; donde cada arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, -alquilo C₁₋₁₂ e hidroxilo; donde alquilo y alquilo C₁₋₁₄ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo y ciano; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es NH, N(alquilo C₁₋₆), o NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH- conectado a C(=O)R² en este último NH; y R² es aril[C(=O)OR]⁴_r, biaril[C(=O)OR]⁴_r, aril[OC(=O)R]⁴_r, biaril[-OC(=O)OR]⁴_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR)¹¹(OR)¹²; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es NH, N(alquilo C₁₋₆), o NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH- conectado a C(=O)R² en este último NH; y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, aril[C(=O)OR]⁴_r, biaril[C(=O)OR]⁴_r, aril[OC(=O)R]⁴_r, biaril[-OC(=O)OR]⁴_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR)¹¹(OR)¹²; donde R⁸ es C(=O)OR⁸ y R⁴ en cada C(=O)OR⁴ son independientemente alquilo C₁₋₁₄ o cicloalquilo C₃₋₆; o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en el que los átomos restantes son carbono; donde R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ en cada CR⁴R⁵ y cada CR⁶R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₄; y donde cada arilo está además opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₁₂ y halo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o III es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es NH; y R² es aril[C(=O)OR]⁴_r, biaril[C(=O)OR]⁴_r, aril[OC(=O)R]⁴_r, biaril[-OC(=O)OR]⁴_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR)¹¹(OR)¹²; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o III es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es NH; y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, aril[C(=O)OR]⁴_r, biaril[C(=O)OR]⁴_r, aril[OC(=O)R]⁴_r, biaril[-OC(=O)OR]⁴_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-

2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o III es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es NH; y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)OR⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); donde R⁸ en C(=O)OR⁸ y R⁴ en cada C(=O)OR⁴ son independientemente alquilo C₁₋₁₄ o cicloalquilo C₃₋₆; o R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en el que los átomos restantes son carbono; donde R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ en cada CR⁴R⁵ y cada CR⁶R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₄; y donde cada arilo está además opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₁₂ y halo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es N(alquilo C₁₋₆); y R² es aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)OR⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es N(alquilo C₁₋₆); y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)OR⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es N(alquilo C₁₋₆); y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)OR⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); donde R⁸ en C(=O)OR⁸ y R⁴ en cada C(=O)OR⁴ son independientemente alquilo C₁₋₁₄ o cicloalquilo C₃₋₆; o R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en el que los átomos restantes son carbono; en el que R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ en cada CR⁴R⁵ y cada CR⁶R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₄; y en el que cada arilo está además opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₁₂ y halo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH conectado a C(=O)R² en este último NH; y R² es aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)OR⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, (CR⁴R⁵)_m[N(alquilo C₁₋₆)O]C(=O)OR⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; X es NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)NH conectado a C(=O)R² en este último NH; y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)OR⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); donde R⁸ en C(=O)OR⁸ y R⁴ en cada C(=O)OR⁴ son independientemente alquilo C₁₋₁₄ o cicloalquilo C₃₋₆; o R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en el que los átomos restantes son carbono; en el que R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ en cada CR⁴R⁵ y cada CR⁶R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₄; y donde cada arilo está además opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₁₂ y halo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel donde

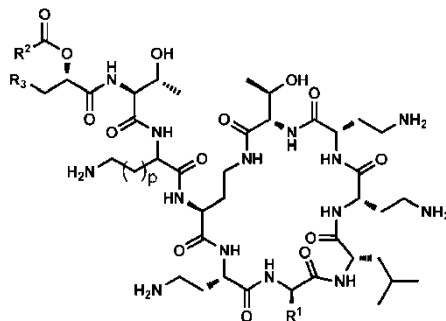
- 5 a) X es O; R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; y R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, ariltetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); o
- 10 b) X es -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O- conectado a -C(=O)R² en el último O; R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; y R² es alquilo C₁₋₁₄, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo, heteroarilo o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); o
- 15 c) X es NH; R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; y R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[-OC(=O)OR⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahydro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); o
- 20 d) X es N y R³ es NH o N(alquilo C₁₋₆) y R³ y X tomados juntos comprenden NHCH₂CH₂N o N(alquilo C₁₋₆) CH₂CH₂N; R² es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, o (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸;
- 25 y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III o IV es aquel donde R² es L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V en el que R² es L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); L se selecciona de CR⁴= CR⁶-(CR⁹R¹⁰)_o, (CR⁴R⁵)_m-CR⁶= CR¹⁰, CF₂, (CR⁴R⁵)_m, O(CR⁴R⁵)_m, NH(CR⁴R⁵)_m, N(alquilo C₁₋₆)(CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_m O, (CR⁴R⁵)_m NH, (CR⁴R⁵)_m N(alquilo C₁₋₆), (CR⁴R⁵)_mCF₂ y CF₂(CR⁶R⁷)_n, y en el que m y n en L son independientemente 1 o 2; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V donde R² es L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); L se selecciona de CF₂, (CR⁴R⁵)_m, O(CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n, NH(CR⁴R⁵)_m, N(alquilo C₁₋₆)(CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nO, (CR⁴R⁵)_m NH, (CR⁴R⁵)_m N(alquilo C₁₋₆), (CR⁴R⁵)_mCF₂ y CF₂(CR⁶R⁷)_n, y en el que m y n en L son independientemente 1 o 2; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V donde R² es L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); L se selecciona de CF₂, (CR⁴R⁵)_m, O(CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n, NH(CR⁴R⁵)_m, N(alquilo C₁₋₆)(CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nO, (CR⁴R⁵)_m NH, (CR⁴R⁵)_m N(alquilo C₁₋₆), (CR⁴R⁵)_mCF₂ y CF₂(CR⁶R⁷)_n, y en el que m y n en L son independientemente 1 o 2; R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₄ y halo o R⁴ y R⁵ junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquileo C₃₋₆; o R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquileo C₃₋₆; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III o IV es aquel donde R² es L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); R¹¹ y R¹² son independientemente H, alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo o arilalquilo; o R¹¹ y R¹² junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros en el que los 2, 3 o 4 átomos adicionales son carbono sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y arilo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III o IV es aquel donde R¹¹ y R¹² son independientemente H o alquilo C₁₋₁₄; o R¹¹ y R¹² junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros en el que los 2, 3 o 4 átomos adicionales son carbono sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y arilo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel en el que R⁴ hasta R⁷, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, NH₂, halo, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; y R⁸ es H, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; R⁴ y R⁵, junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N y S, y en el que los átomos restantes son carbono; cualquiera de i) R⁴ y R⁵, ii) R⁶ y R⁷, iii) R⁴ y R⁶, y iv) R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquileo C₃₋₆; cualquiera de R⁴ y R⁵, R⁶ y R⁷, R⁴ y R⁶ y R⁹ y R¹⁰, junto con el carbono al que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de O, o que contiene un átomo de O y un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N y S, y en el que los átomos restantes son carbono; o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; y R¹¹ y R¹² son independientemente H, N(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o R¹¹ y R¹² junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros en el que los 2, 3 o 4 átomos adicionales son carbono sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y arilo; o cualquiera o ambos de i) R⁴ y R¹¹ y ii) R⁶ y R¹² junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5

a 7 miembros que contiene un átomo de O y un átomo de P y donde los átomos restantes son carbono; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es según la fórmula II



II

5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es según la fórmula II en la que

R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph; y en el que

R² es alquilo C₁₋₁₄, alquilo C₁₋₁₃CF₂-, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo, arilCF₂-, arilalquilo, biarilo, arilCF₂-, biarilalquilo, heteroarilo, aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)R⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, heteroarilalquilo, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); y en el que L se selecciona de O, NH, N(alquilo C₁₋₆), alquilenos C₁₋₆, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, CR⁴=CR⁶-(CR⁹R¹⁰)_o, (CR⁴R⁵)_m-CR⁶=CR¹⁰, O(CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, NH(CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, N(alquilo C₁₋₆)(CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_oO, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_oNH, y (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o N(alquilo C₁₋₆); y

en el que R⁴ hasta R⁷, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, NH₂, halo, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; y

R⁸ es H, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o cualquiera de los dos de R⁴ hasta R¹⁰, junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de O, o que contiene un átomo de O y un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N y S y donde los átomos restantes son carbono; o cualquiera de i) R⁴ y R⁵, ii) R⁶ y R⁷, iii) R⁴ y R⁶, iv) R⁵ y R¹⁰, v) R⁶ y R¹⁰, y vi) R⁴ y R⁹, junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilenos C₃₋₆; o cualquiera de los dos de R⁴ hasta R¹⁰ junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros en el que el anillo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; y en el que R¹¹ y R¹² son independientemente H, N(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o R¹¹ y R¹² junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros en el que los 2, 3 o 4 átomos adicionales son carbono opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o cualquiera o ambos de i) R⁴ y R¹¹ y ii) R⁶ y R¹² junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de O y un átomo de P y donde los átomos restantes son carbono opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y arilo; y en el que r es 1 o 2; y en el que m, n, o y p se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2 y en el que cuando L es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, entonces m + n + o ≥ 1; y en el que

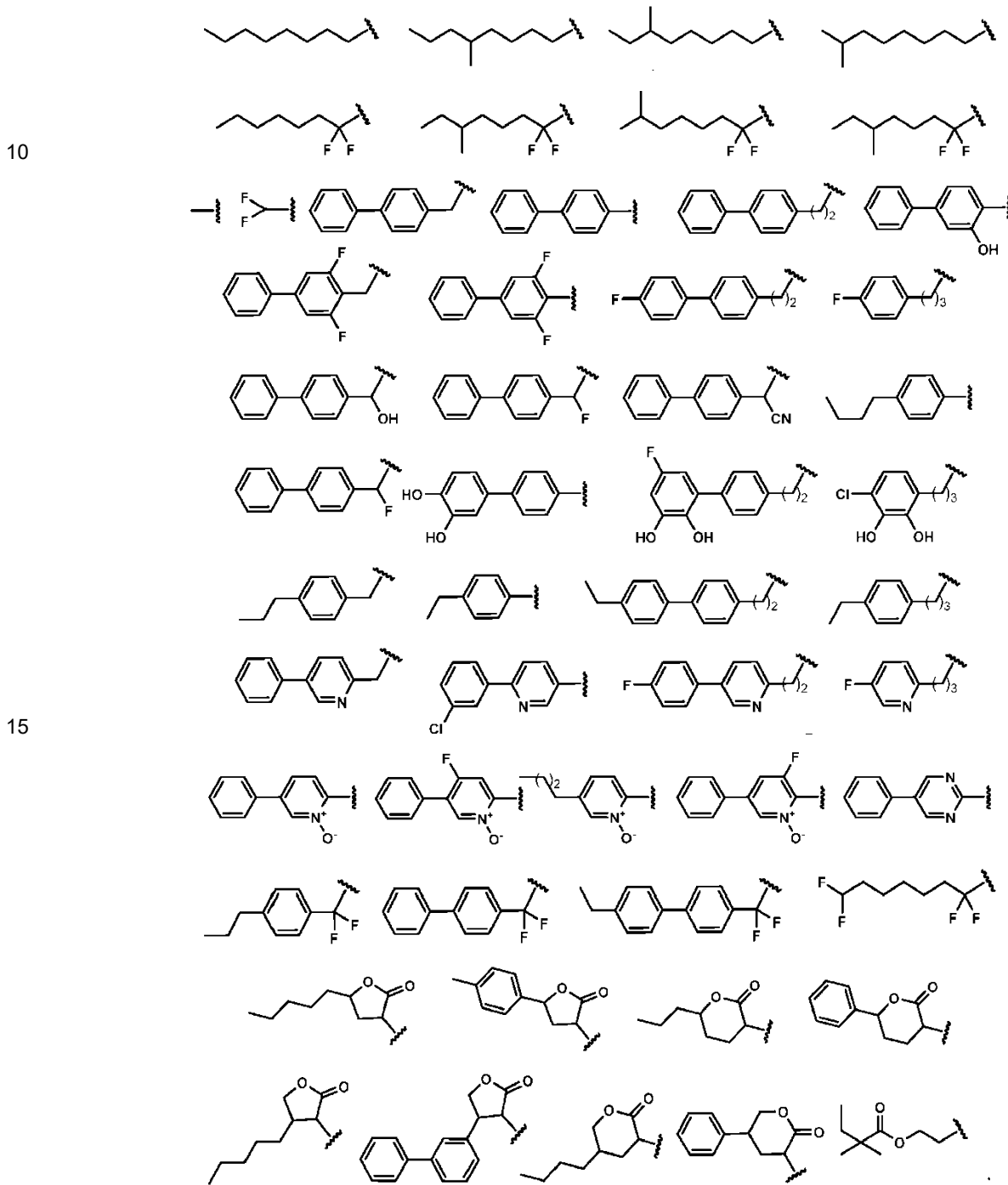
R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; y con la condición de que R³ es CH₂NH₂, entonces R² no es 5-metilheptilo.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel en el que R³ es CH₂NH₂, y [a], [b] y [c] son todos NH; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o II es aquel en el que X es O y R² se selecciona desde alquilo sustituido con 1, 2 o 3 halo; biarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y halo; arilheteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y halo; heteroarilarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y halo; biarilalquilo donde cada arilo está opcionalmente sustituido

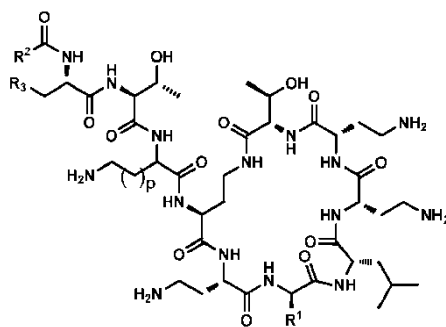
independientemente con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y halo y donde el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo; $(CR^4R^5)_m(CR^6R^7)_nC(=O)OR^8$ o $(CR^4R^5)_m(CR^6R^7)_nOC(=O)R^8$ donde m y n son cada uno 1, donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, metilo o halo y R^8 es cicloalquilo C_{3-6} ; dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo; aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo; alquilo C_{1-14} -dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo; tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; o alquilo C_{1-14} -tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

5 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o II es aquel en el que X es O y R^2 se selecciona de las siguientes estructuras:



y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es según la fórmula III



III

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula III es aquel donde

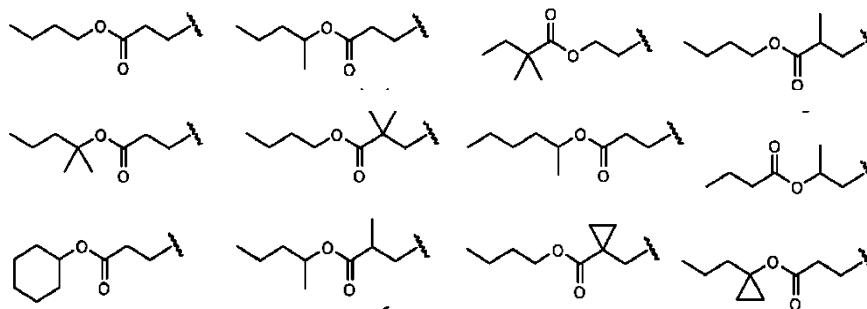
R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph;

- 5 R² es aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)R⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; en el que R⁴ hasta R⁷ son independientemente H, NH₂, halo, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; y R⁸ es H, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o cualquiera de los dos de R⁴ hasta R⁸, junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de O, o que contiene un átomo de O y un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N y S y donde los átomos restantes son carbono; o cualquiera de i) R⁴ y R⁵, ii) R⁶ y R⁷, y iii) R⁴ y R⁶, junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆; o cualquiera de los dos de R⁴ hasta R⁸ junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros en el que el anillo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; y en el que r es 1 o 2; y en el que m, n y p se seleccionan independientemente de 0 a 2; y

R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo.

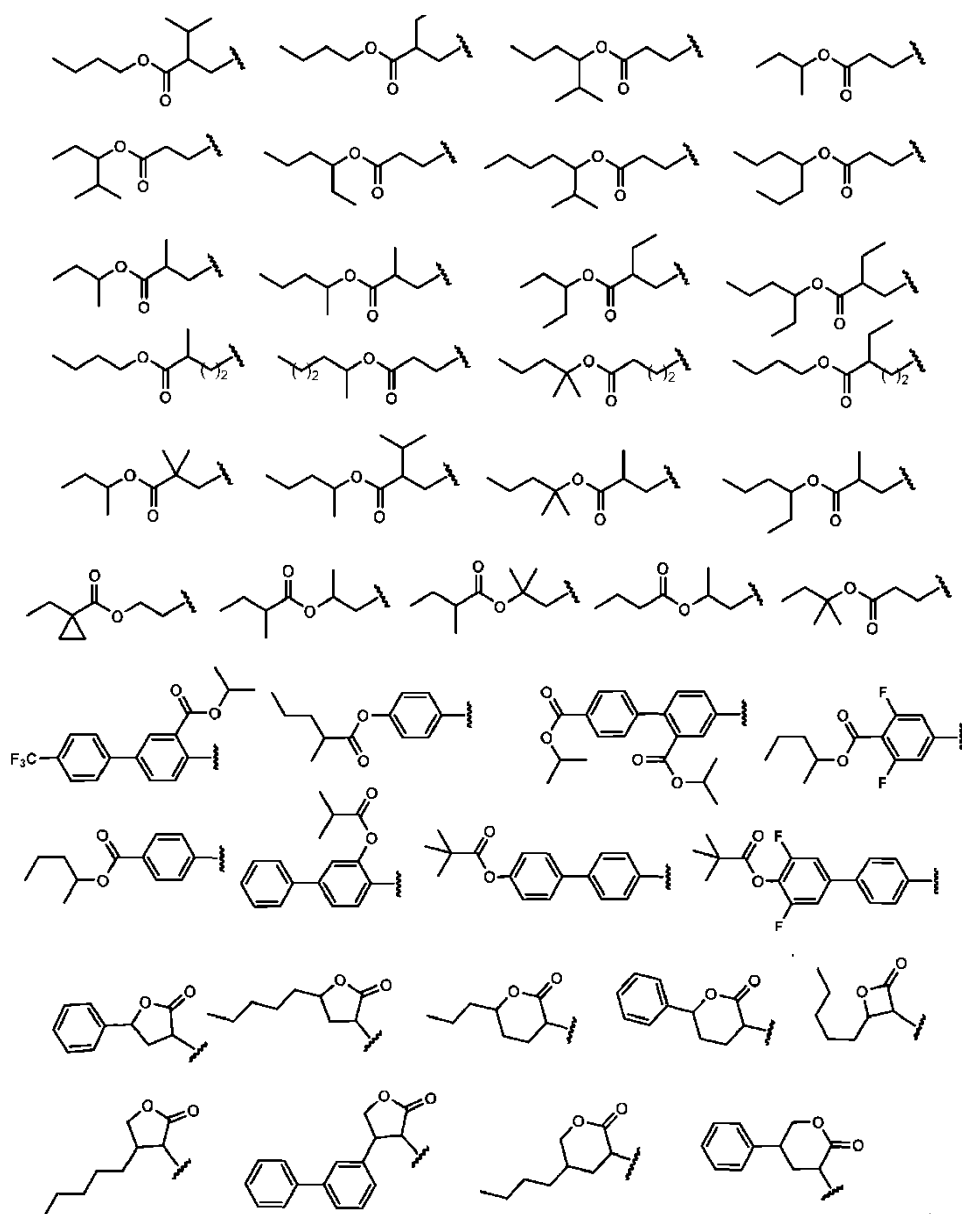
- En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o III es aquel en el que X es NH y R² se selecciona de aril[C(=O)OR⁴]_r; biaril[C(=O)OR⁴]_r; aril[OC(=O)R⁴]_r; biaril[OC(=O)R⁴]_r; (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸ o (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸ donde m y n son cada uno 1, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, metilo o halo y R⁸ es alquilo C₁₋₁₄ o cicloalquilo C₃₋₆; dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo; aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo; alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo; tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; y alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; y donde r es 1 o 2 y donde cada arilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo e hidroxilo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o III es aquel en el que X es NH y R² se selecciona de las siguientes estructuras:



35

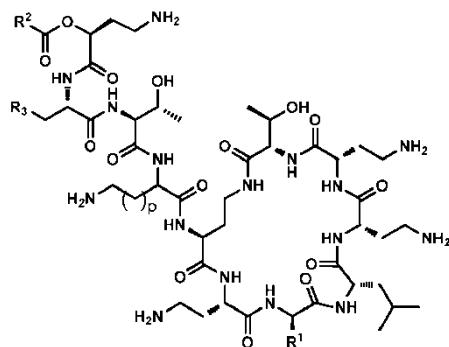
5



10

y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es según la fórmula IV



IV.

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

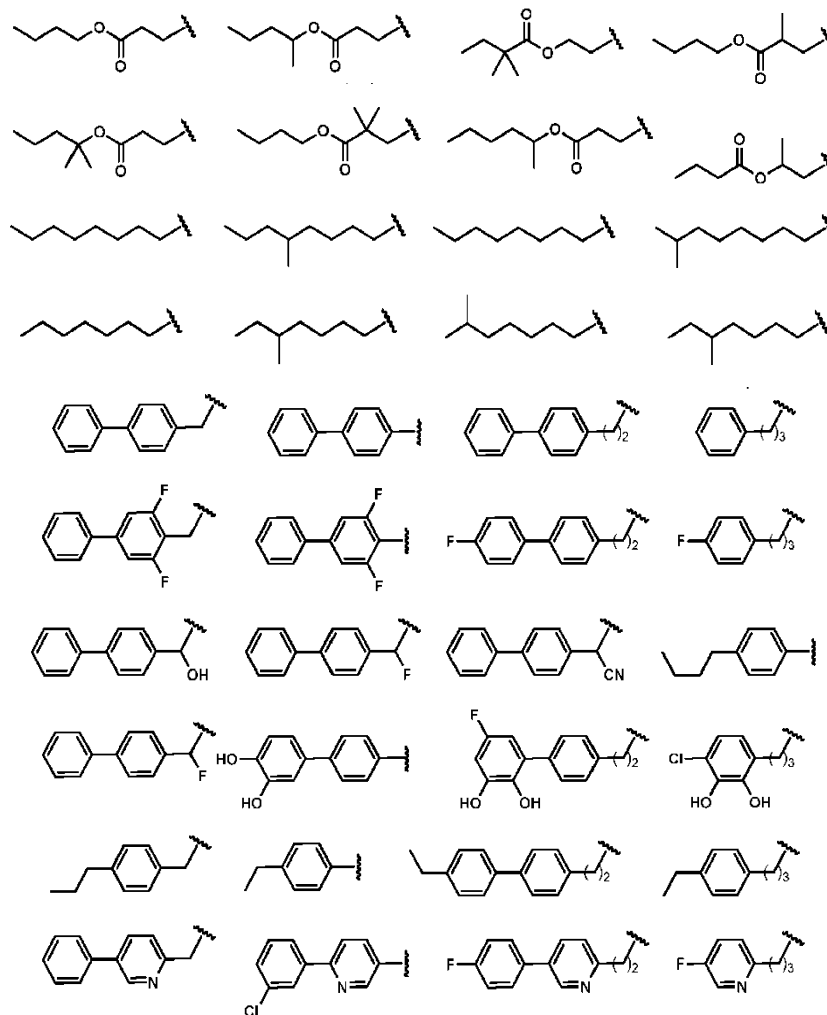
En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula IV es aquel en el que

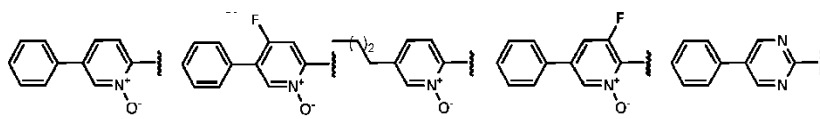
R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph;

R² es aril[C(=O)OR⁴]_r, biaril[C(=O)OR⁴]_r, aril[OC(=O)R⁴]_r, biaril[OC(=O)R⁴]_r, aril-OC(=O)NR⁴R⁵, biaril-OC(=O)NR⁴R⁵, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nC(=O)OR⁸, o (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_nOC(=O)R⁸, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, alquilo C₁₋₁₄-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; en el que R⁴ hasta R⁷ son independientemente H, halo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; y R⁸ es H, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o cualquiera de los dos de R⁴ hasta R⁸, junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de O, o que contiene un átomo de O y un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N y S y donde los átomos restantes son carbono; o cualquiera de i) R⁴ y R⁵, ii) R⁶ y R⁷, y iii) R⁴ y R⁶, junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquileno C₃₋₆; o cualquiera de los dos de R⁴ hasta R⁸ junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros en el que el anillo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; y en el que r es 1 o 2; y en el que m, n y p se seleccionan independientemente de 0 a 2; y

R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo.

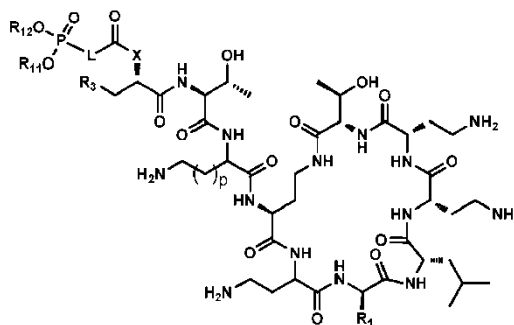
En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o IV es aquel en el que X es -NHC(=O)CH(CH₂CH₂NH₂)O- y R² se selecciona de las siguientes estructuras:





y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

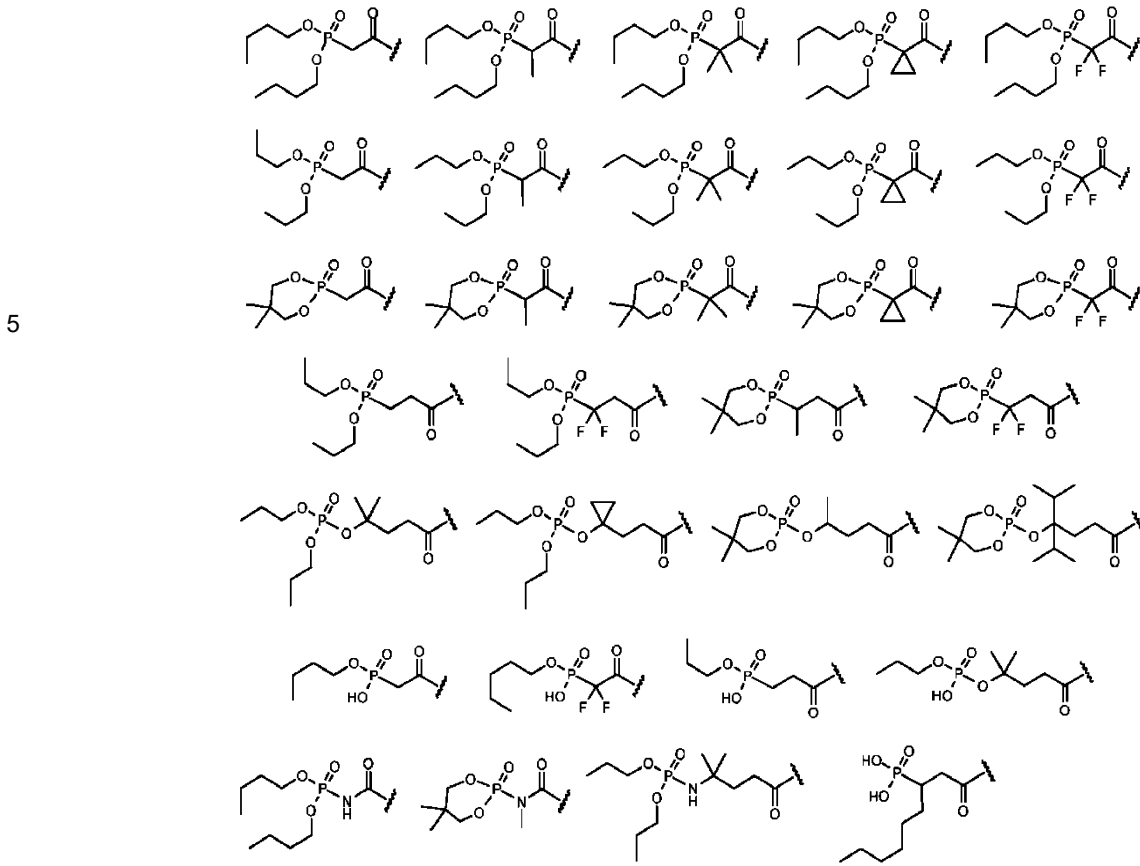
En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es según la fórmula V



V.

- 5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o IV es aquel en el que
- R¹ es CH₂CH(CH₃)₂ o CH₂Ph; y en el que
- X es NH, N(alquilo C₁₋₆), u O; y R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo; o
- 10 X es N o N(alquilo C₁₋₆) y R³ es NH y R³ y X tomados juntos comprenden el grupo NHCH₂CH₂N o N(alquilo C₁₋₆)CH₂CH₂N; y en el que
- L se selecciona de O, NH, N(alquilo C₁₋₆), alquilenos C₁₋₆, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, CR⁴=CR⁶-(CR⁹R¹⁰)_o, (CR⁴R⁵)_m-CR⁶=CR¹⁰, O(CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, NH(CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, N(alquilo C₁₋₆)(CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_oO, (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_oNH, y (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_oN(alquilo C₁₋₆);
- 15 R⁴ hasta R⁷, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, NH₂, halo, NH(alquilo C₁₋₆), NH(Oalquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o
- cualquiera de los dos de R⁴ hasta R⁷, R⁹ y R¹⁰, junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de O, o que contiene un átomo de O y un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N y S, y en el que los átomos restantes son carbono; o
- 20 cualquiera de i) R⁴ y R⁵, ii) R⁶ y R⁷, iii) R⁴ y R⁶, iv) R⁹ y R¹⁰, v) R⁶ y R¹⁰, y vi) R⁴ y R⁹, junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilenos C₃₋₆; o cualquiera de los dos de R⁴ hasta R⁷, R⁹ y R¹⁰ junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros en el que el anillo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; o
- 25 R⁶ y R¹⁰ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; y
- R¹¹ y R¹² son independientemente H, N(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o R¹¹ y R¹² junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros en el que los 2, 3 o 4 átomos adicionales son carbono opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o cualquiera o ambos de i) R⁴ y R¹¹ y ii) R⁶ y R¹² junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de O y un átomo de P y en el que los átomos restantes son carbono; y en el que m, n, o y p se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2 y en el que cuando L es (CR⁴R⁵)_m(CR⁶R⁷)_n(CR⁹R¹⁰)_o, entonces m + n + o ≥ 1; y en el que
- 30 R³ es NH₂, CH₂NH₂ o imidazolilo.
- 35 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula V es aquel en el que L se selecciona de CR⁴=CR⁶-(CR⁹R¹⁰)_o, (CR⁴R⁵)_m-CR⁶=CR¹⁰, CF₂, (CR⁴R⁵)_m, O(CR⁴R⁵)_m, NH(CR⁴R⁵)_m, N(alquilo C₁₋₆)(CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_mO, (CR⁴R⁵)_mNH, (CR⁴R⁵)_mN(alquilo C₁₋₆), (CR⁴R⁵)_mCF₂ y CF₂(CR⁶R⁷)_n, y en el que m y n en L son independientemente 1 o 2.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I o V es aquel en el que $(R^{12}O)(R^{11}O)P(=O)-L-C(=O)-$ se selecciona de las siguientes estructuras:



5 10 y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

15 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel donde R^2 es $(CR^4R^5)_m(CR^6R^7)_nC(=O)OR^8$ o $(CR^4R^5)_m(CR^6R^7)_nOC(=O)R^8$ m es 0, n es 1 y R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en el que los átomos restantes son carbono; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III o IV es aquel donde R^2 es dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C_{1-14} -dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o alquilo C_{1-14} -tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

20

25 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V es aquel en el que cualquiera de i) R^4 y R^5 , ii) R^6 y R^7 , iii) R^4 y R^6 , y iv) R^9 y R^{10} , junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquileo C_{3-6} ; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

30 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I es aquel en el que cada uno de [a], [b] y [c] es NH; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

35 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o como se define en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento, es aquel en el que R^3 es CH_2NH_2 , y en el que p es 1; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de los aspectos y/o ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto es según cualquiera de los ejemplos 1-39 y 41-55 donde el compuesto es una sal de TFA o HCl o donde el compuesto no es una sal de TFA o HCl; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I está según cualquiera de los ejemplos 1-18, 21-27, 30-39, 41-43, 45 y 48-55 donde el compuesto es una sal de TFA o HCl o donde el compuesto no es una sal de TFA o HCl; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o como se define en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento, es el que tiene una semivida en sangre de mamíferos de aproximadamente 1 h y menos de aproximadamente 36 h.

5 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o como se define en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento, es el que tiene una semivida en sangre de mamíferos de al menos aproximadamente 1 h pero menos o igual a aproximadamente 12 h.

10 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o como se define en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento, es el que posee al menos 3 veces más eficacia que la polimixina B para erradicar o prevenir el crecimiento del patógeno *Pseudomonas aeruginosa* a dosificación idénticas de fármacos, según lo determinado por el recuento de unidades formadoras de colonias bacterianas, o por el número de mamíferos supervivientes.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o como se define en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento, es el que posee una eficacia al menos 7 veces mayor que la polimixina B.

15 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o como se define en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento, es aquel en el que la infección por *Pseudomonas aeruginosa* es una infección pulmonar o neumonía.

En algunos o cualquiera de los ejemplos, se proporciona un método para el tratamiento de una infección microbiana o bacteriana en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un

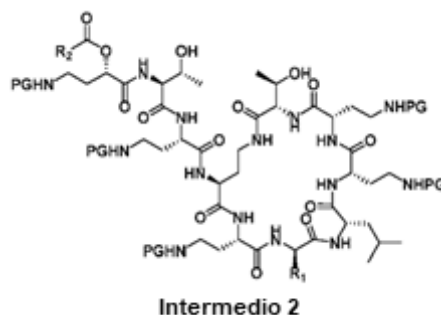
20 En algunos o cualquiera de los ejemplos, se proporciona un método para el tratamiento de una infección microbiana o bacteriana en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o como se define en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento, en la que el compuesto se administra al mamífero por vía oral, parenteral, transdérmica, tópica, rectal o intranasal en una composición farmacéutica, incluida la forma de aerosol. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el método es

25 aquel en el que la infección microbiana es una infección por micobacterias, Gram-negativas o Gram-positivas. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el método es aquel en el que la infección microbiana es causada por microorganismos seleccionados de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, o *Klebsiella pneumoniae*, incluyendo polimixina B o infección resistente a la colistina. En algunos o cualquiera de los ejemplos, el método es aquel en el que la infección es una infección de la piel, tejido blando, vías respiratorias, huesos u ojos.

30 En algunos o cualquiera de los ejemplos, el método es aquel en el que el tratamiento de una infección microbiana o bacteriana tiene una duración de 14 días o más, y sin manifestar nefrotoxicidad aparente en el mamífero sometido a la terapia.

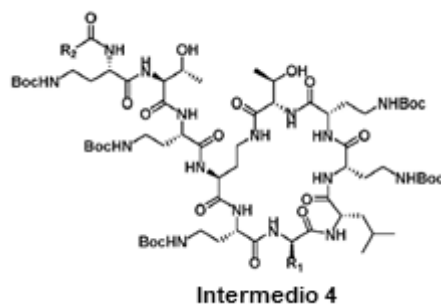
35 En algunos o cualquiera de los ejemplos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o como se define en cualquiera de los ejemplos descritos en este documento, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunos o cualquiera de los ejemplos es un intermedio de la siguiente fórmula



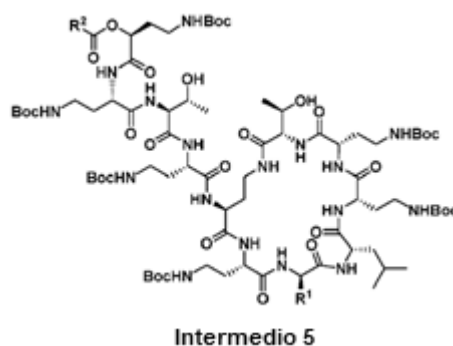
en la que PG es un grupo protector de nitrógeno, tal como Boc; y R¹ y R² son como se definen en el sumario de la invención o cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

40 En algunos o cualquiera de los ejemplos es un intermedio de la siguiente fórmula



en la que PG es un grupo protector de nitrógeno, tal como Boc; y R^1 y R^2 son como se definen en el sumario de la invención o cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

En algunos o cualquiera de los ejemplos es un intermedio de la siguiente fórmula



5

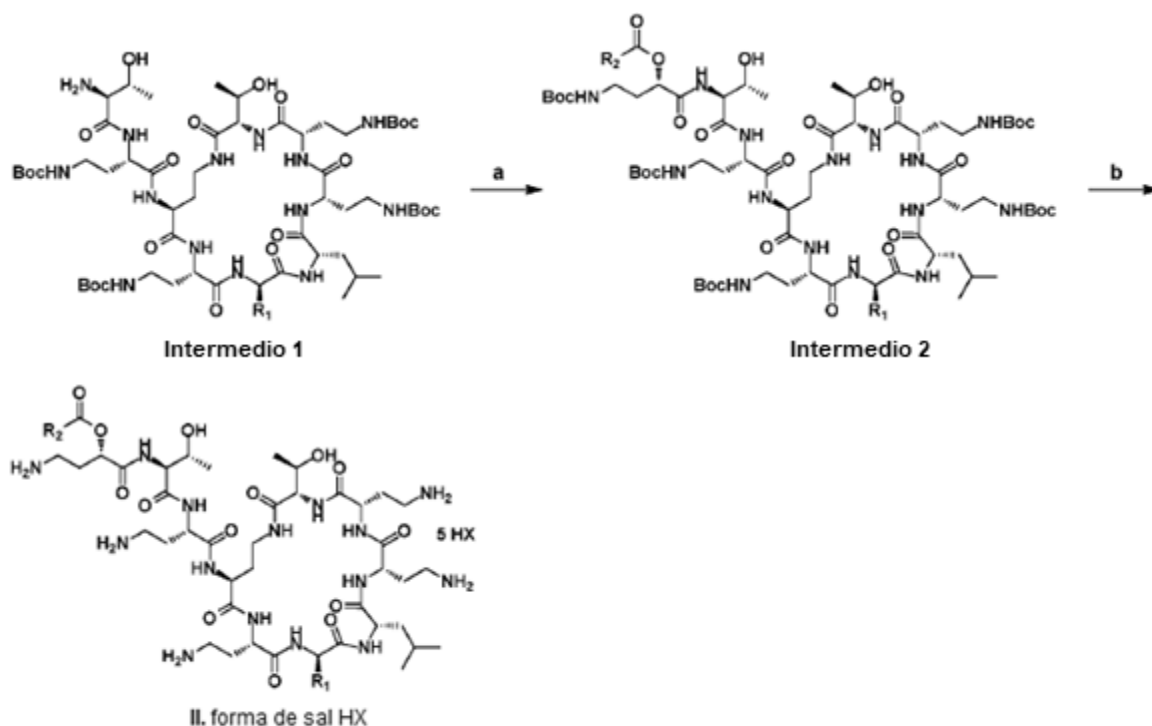
en la que PG es un grupo protector de nitrógeno, como Boc; y R^1 y R^2 son como se definen en el sumario de la invención o cualquiera de los ejemplos descritos en este documento.

Esquemas generales de síntesis

10 Los compuestos de esta invención se pueden preparar de acuerdo con uno o más de los esquemas discutidos a continuación. En la literatura se han descrito síntesis generales de ciertos materiales de partida de polimixina y colistina. Por ejemplo, la preparación de nonapéptido de polimixina protegida con Boc fue descrita por O'Dowd et al. en Tetrahedron Lett. 2007, vol. 48, pp. 2003-2005. Se pueden preparar derivados de nonapéptido de polimixina B y nonapéptido de colistina protegidos adicionales como se describe en Okimura et al. en Chem. Pharm. Bull. 2007, vol. 55, pp. 1724-1730. Asimismo, la química general de acilación de péptidos descrita en la ref. Tetrahedron Lett. 2007, vol. 48, pp. 2003-2005 podría usarse para introducir los grupos R^2 de cadena lateral de esta invención para llegar a nuevos compuestos inventados en este documento.

20 Los esquemas se presentan solo como ilustración, ya que se pueden emplear múltiples variaciones específicas de los mismos para acceder a compuestos específicos (tal como se indicó anteriormente en los ejemplos preferidos) usando bloques de construcción comunes y métodos de protección-desprotección convencionales (tales como química de protección con Boc-, Cbz y silicio). Las síntesis de los intermedios clave se han descrito en otra parte.

De este modo, en el esquema 1 se ilustra una síntesis general de ejemplo de los compuestos de fórmula II. El intermedio 1 (para R^1 es CH_2Ph) se hace tal como se describe en la ref. Tetrahedron Lett. 2007, vol. 48, pp. 2003-2005 (compuesto 4 en el mismo, PMBN-Boc₄). El intermedio 1 (para R^1 es CHMe_2) puede prepararse, por ejemplo, como se describe en el PCT WO 2015/0031602.

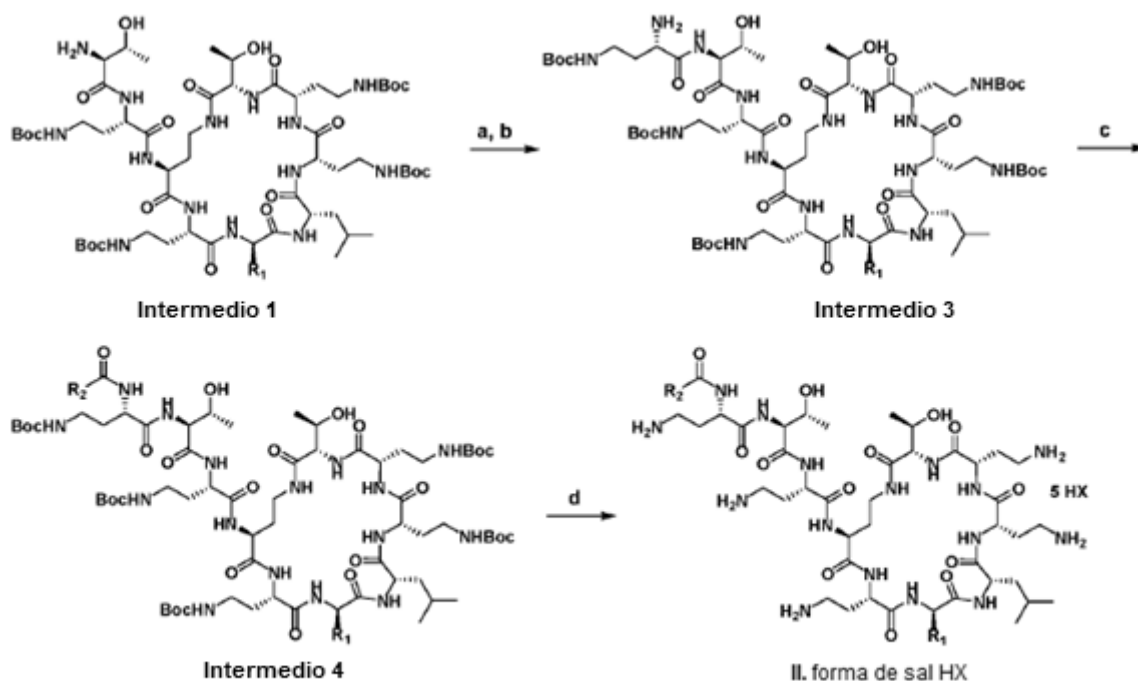


Esquema 1. Síntesis general de los compuestos de la fórmula II donde p es 1.

a) ácido (S)-2-aciloxi-4-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoico [en el que acilo es $R^2C(=O)$], un agente de acoplamiento (HATU, HBTU, DIC, EDC, CDI o similares), base (DIEA, TEA y similares), uno o más disolventes polares apróticos (DMF, NMP, MeCN y similares); b) HX (X = $OC(=O)CF_3$, $OC(=O)H$, Cl o similares), reactivo depurador opcional (TES, agua, anisol, etanoditiol y similares), uno o más disolventes (DCM, DCE, dioxano, MeTHF o similares).

Otros bloques de construcción de aminoácidos, tales como el ácido (S)-2-aciloxi-4-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoico, se preparan fácilmente, por ejemplo, mediante la acilación del ácido (S)-2-hidroxi-4-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoico comercial, con los respectivos cloruros de acilo de estructura $R^2C(=O)Cl$. Opcionalmente, se emplean grupos protectores distintos al tert-butoxicarbonilo (Boc), por ejemplo, el grupo benciloxicarbonilo (Cbz), con la adición posterior de la etapa de desprotección de Cbz (por ejemplo, usando $H_2/Pd/C$, o reactivos HBr-AcOH). Se podría emplear una variedad de otros grupos protectores, como se revisa, por ejemplo, en una monografía Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 2007, Wiley.

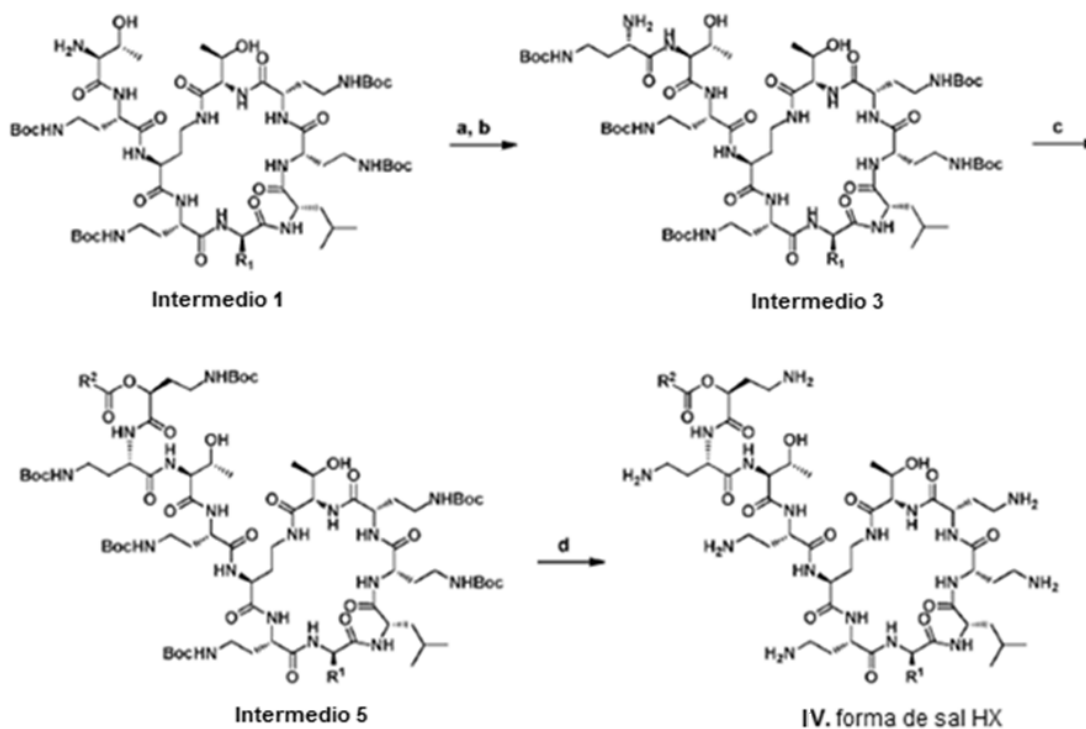
Una síntesis general de ejemplo de los compuestos de fórmula III se ilustra en el esquema 2. El intermedio 1 (para R^1 es CH_2Ph), así como las dos etapas de esta secuencia para llegar en el intermedio 3 se describen en la ref. Tetrahedron Lett. 2007, vol. 48, pp. 2003-2005.



Esquema 2. Síntesis general de los compuestos de la fórmula III donde p es 1.

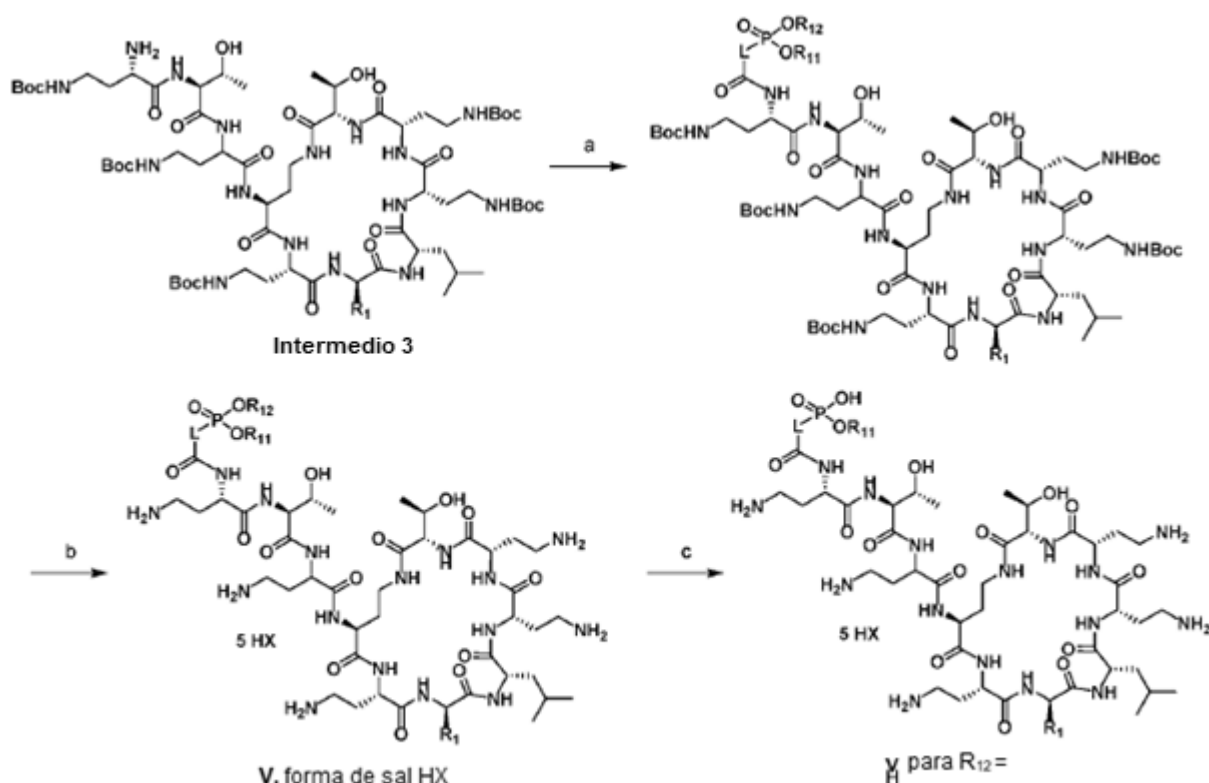
- a) Fmoc-Dab(Boc)-OPfp, DMF; o Fmoc-Dab(Boc)-OH, un agente de acoplamiento (HATU, HBTU, DIC, EDC, CDI y similares), base (DIEA, TEA y similares), uno o más disolventes polares apróticos (DMF, NMP, MeCN y similares); b) piperidina; c) $R^2C(O)OH$, un agente de acoplamiento (HATU, HBTU, DIC, EDC, CDI y similares), base (DIEA, TEA o similares), uno o más disolventes polares apróticos (DMF, NMP, MeCN, y similares); d) HX (X = $OCOCF_3$, Cl y similares), reactivo depurador opcional (TES, agua, anisol, etanoditiol y similares), uno o más disolventes (DCM, DCE, dioxano, MeTHF y similares).

En el esquema 3 se ilustra una síntesis general de ejemplo de los compuestos de fórmula IV. De nuevo, el intermedio 1 (para R^1 es CH_2Ph) y las primeras dos etapas de esta secuencia para llegar al intermedio 3 se describen en la ref. Tetrahedron Lett. 2007, vol. 48, pp. 2003-2005.



Esquema 3. Síntesis general de los compuestos de la fórmula IV donde p es 1.

- a) Fmoc-Dab(Boc)-OPfp, DMF; o Fmoc-Dab(Boc)-OH, un agente de acoplamiento (HATU, HBTU, DIC, EDC, CDI y similares), base (DIEA, TEA y similares), uno o más disolventes polares apróticos (DMF, NMP, MeCN y similares); b) piperidina; c) ácido (S)-2-aciloxi-4-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoico [en el que acilo es R²C(=O)], un agente de acoplamiento (HATU, HBTU, DIC, EDC, CDI y similares), base (DIEA, TEA y similares), uno o más disolventes polares apróticos (DMF, NMP, MeCN y similares); d) HX (X = OCOCF₃, Cl y similares), reactivo depurador opcional (TES, agua, anisol, etanoditiol y similares), uno o más disolventes (DCM, DCE, dioxano, MeTHF y similares).

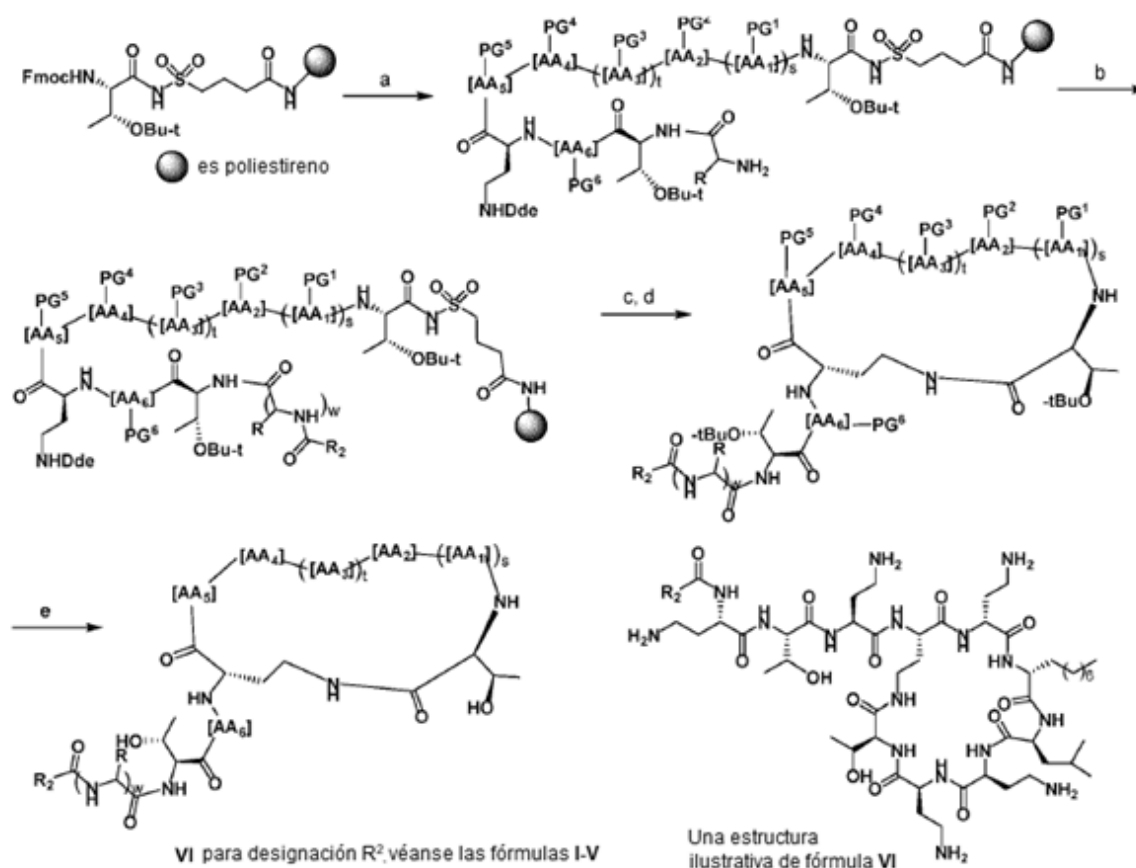


Esquema 4. Síntesis general de los compuestos de la fórmula V donde p es 1.

- a) $(R^{12}O)(R^{11}O)P(=O)-L-COOH$, un agente de acoplamiento (HATU, HBTU, TBTU DIC, EDC, CDI y similares), base (DIEA, TEA y similares), uno o más disolventes polares apróticos (DMF, NMP, MeCN, o similares); b) HX (X = $OCOCF_3$, Cl y similares), reactivo depurador opcional (TES, agua, anisol, etanoditiol y similares), uno o más disolventes (DCM, DCE, dioxano, MeTHF y similares); c) NaI, LiI, MgI₂, MgBr₂, Bu₄N⁺I⁻ y similares), uno o más disolventes (acetona, dioxano, THF, MeTHF y similares).

Para preparar compuestos adicionales de fórmulas I-V que incorporen el grupo imidazolilo R³, el reactivo de ácido diaminobutírico Fmoc-Dab(Boc)-OH en los esquemas de ejemplo 1-4 anteriores se reemplaza simplemente por un derivado de aminoácido de imidazolilo protegido, tal como Fmoc-His(Boc)-OH, y las síntesis se realizan tal como se ilustró anteriormente .

Los compuestos adicionales pueden incorporar diversos otros aminoácidos en lugar de los de fórmulas I-V pero estrechamente relacionados con los mismos, tal como para las estructuras de fórmula VI a continuación (Esquema 5). Estos se preparan fácilmente a través del ensamblaje de síntesis del ciclopéptido central, logrado por métodos estándar para una síntesis en fase sólida de polimixinas y péptidos cíclicos relacionados, como se informa, por ejemplo, por Sharma et al. en J. Peptide Res. 1999, vol. 53, pp. 501-506; por de Visser et al. en J. Peptide Res. 2003, vol. 61, pp. 298-306; o por Magee et al. en J. Med. Chem. 2013, vol. 56, p. 5079.



Esquema 5. Síntesis general de los compuestos de la fórmula VI análogos a los de las fórmulas I-V que incorporan diversos aminoácidos que reemplazan opcionalmente a los de fórmulas I-V.

- a) etapas secuenciales estándar de acoplamiento y desprotección de aminoácidos, repetidas según sea necesario: i) piperidina al 20 % en DMF; ii) reactivo de aminoácido protegido con Fmoc, un agente de acoplamiento (HATU, HBTU, TBTU DIC, EDC, CDI y similares), base (DIEA, TEA y similares), uno o más disolventes polares apróticos (DMF, NMP, MeCN y similares); iii) piperidina al 20 % en DMF; b) R²COOH, un agente de acoplamiento (HATU, HBTU, DIC, EDC, CDI y similares), base (DIEA, TEA y similares), uno o más disolventes polares apróticos (DMF, NMP, MeCN y similares); c) etapas secuenciales: i) hidrato de hidrazina al 2 % en DMF; ii) cloruro de monometoxitritilo, DIEA; iii) TFA/TIS/DCM 3:5:92 (v/v/v); d) ICH₂CN, DIEA, NMP; e) HX (X = OCOCF₃, Cl y similares), reactivo depurador opcional (TES, agua, anisol, etanoditiol y similares), uno o más disolventes (DCM, DCE, dioxano, MeTHF y similares); e) HX (X = OCOCF₃, Cl y similares), reactivo depurador opcional (TES, agua, anisol, etanoditiol y similares), uno o más disolventes (DCM, DCE, dioxano, MeTHF y similares).

Seguir variaciones de rutina de estos procedimientos publicados permite a un experto en la técnica incorporar cualquier aminoácido en lugar de un aminoácido respectivo representado en los compuestos de fórmulas I-V, como se ilustra en el esquema 5 para los compuestos de fórmula VI (en el que AA1 hasta AA6 opcional representan cualquier aminoácido (S) o (R), incluidos los protegidos en el grupo opcional NH₂, amidina o guanidina con uno o más grupos protectores (PG) escindibles con ácido, tal como el grupo Boc o Trt; y en el que el número de aminoácidos AA1 hasta AA6 pueden variar, por ejemplo, dependiendo de los números s, t y w seleccionados independientemente de 0, 1 y 2; y en el que R es cualquier sustituyente que se puede incorporar en el aminoácido, tal como H, H₂Nalquilo C₁₋₁₂, H₂NC(=NH) alquilo C₁₋₁₂, HN=CH-NHalquilo C₁₋₁₂, HN=C(alquilo C₁₋₁₂)-NHalquilo C₁₋₁₂, H₂NC(=NH)NHalquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo y similares; y en el que Dde es un grupo protector N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etil), o un grupo protector tipo amina).

De este modo, el primer intermedio del esquema 5 se prepara tal como se describe por de Visser et al. en J. Peptide Res. 2003, vol. 61, pp. 298-306, y el resto de la síntesis se lleva a cabo de la misma manera, con solo variaciones menores de este método, fácilmente realizado por un experto en la síntesis de péptidos. Opcionalmente, los aminoácidos treonina y ácido diaminobutírico pueden reemplazarse independientemente por otros aminoácidos comúnmente conocidos, tales como serina, ácido aminobutírico, ácido diaminopropiónico, histidina y similares. Asimismo, los L-aminoácidos naturales pueden ser reemplazados por D-aminoácidos o aminoácidos disponibles sintéticamente, incluyendo el reemplazo de alfa-aminoácido con beta-aminoácidos, gamma-aminoácidos y similares.

Una estructura ilustrativa para un compuesto de fórmula VI también se ejemplifica en el esquema 5. Tales compuestos también pueden ofrecer los beneficios de la potenciación sobre la polimixina B y la colistina, tal como una actividad y eficacia antibacteriana muy potenciadas, incluida la actividad contra la polimixina B o las bacterias resistentes a la colistina, y/o poseer una toxicidad muy reducida, tal como la nefrotoxicidad, mientras que son comparables igual o superior a ciertos compuestos de fórmulas I-V.

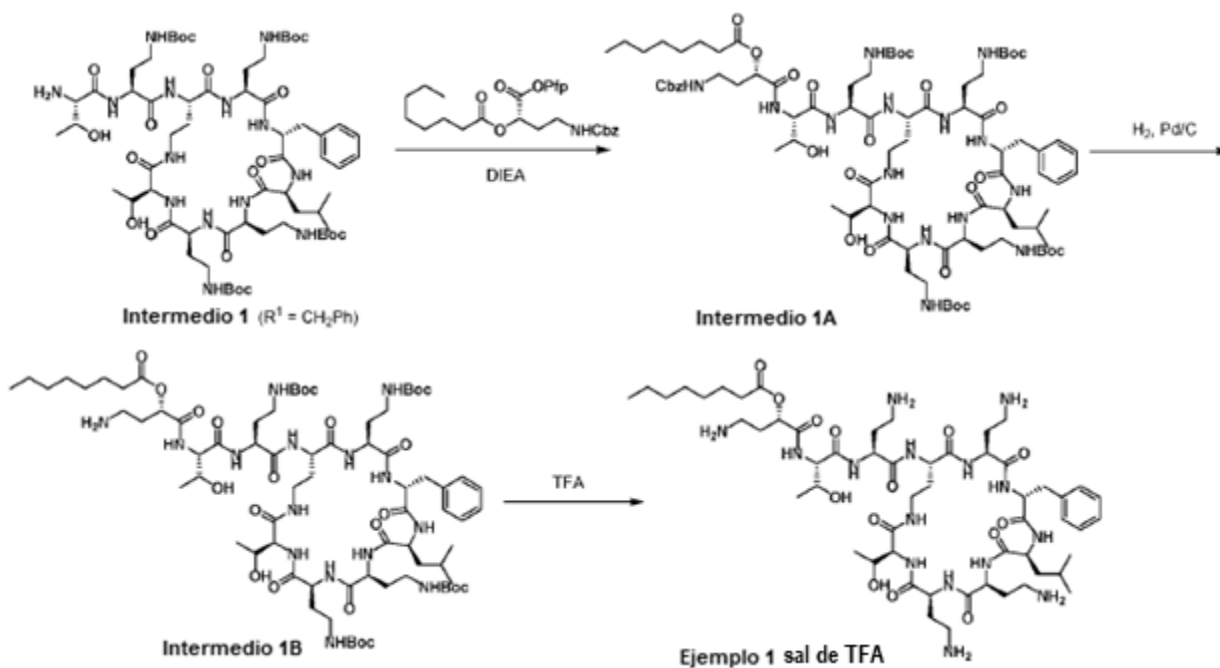
Síntesis adicionales de compuestos específicos descritos en este documento se ilustran mediante diversos esquemas sintéticos para los ejemplos a continuación.

Ejemplos

Los ejemplos descritos en este documento se describen en los siguientes ejemplos, que pretenden ilustrar y no limitar el alcance de esta invención. En todo el documento se usan abreviaturas comunes bien conocidas por aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica de síntesis. RMN significa espectros de ^1H RMN (δ , ppm), analizados en solución de D_2O a menos que se especifique lo contrario. LCMS significa análisis de cromatografía líquida con espectroscopia de masas. Se proporcionan datos de espectroscopia de masas (m/z) para un método de ionización positiva. Cromatografía significa cromatografía en gel de sílice a menos que se especifique lo contrario. TLC significa cromatografía en capa fina y PTLC significa cromatografía en capa fina preparativa. HPLC significa cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa usando una columna de fase C18 eluyendo con un gradiente de TFA al 0.1 % en agua - soluciones de MeCN (para sales de TFA) o agua - gradientes de MeCN (para sales de HCl). DCM significa diclorometano, TEA significa trietilamina, TES significa Et_3SiH , TFA significa CF_3COOH , Pfp significa pentafluorofenilo, HATU es 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato, HBTU es 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato, DIC es diisopropilcarbodiimida, CDI es carbonildiimidazol, DIEA es diisopropiletilamina, DMF es dimetilformamida, NMP es N-metilpiridina, DCE es dicloroetano, THF es tetrahidrofurano, Fmoc es cloruro de fluorenilmetiloxycarbonilo, EDC es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, Dab es ácido diaminobutírico, Boc es tert-butoxicarbonilo, Trt es tritilo. Se emplean otras abreviaturas de reactivos que se encuentran en la literatura de síntesis común, incluida la lista de abreviaturas de la American Chemical Society, tal como las que se encuentran, por ejemplo, en the Journal of Organic Chemistry. A menos que se especifique lo contrario, todos los reactivos procedían ya sea de fuentes comerciales o se fabricaron mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía disponible. Los procedimientos estándar, tales como los métodos de acoplamiento y desprotección de amida, son intercambiables y aplicables en todos los protocolos experimentales.

Ejemplo de referencia 1

Síntesis del compuesto del ejemplo 1:



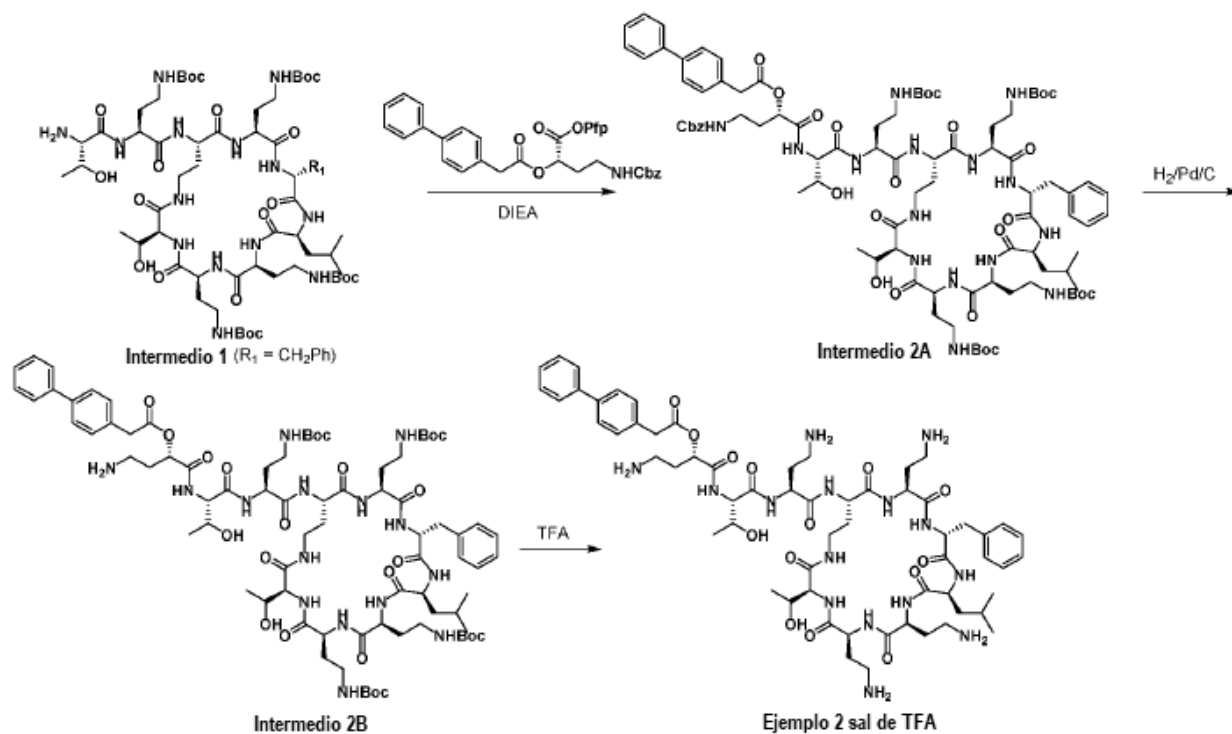
Intermedio 1A. Se agregó TEA (0.6 ml) a una mezcla del intermedio 1 (0.34 g; $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, preparado como se describe en la ref. Tetrahedron Lett. 2007, vol. 48, pp. 2003-2005) en DMF a aprox. -5°C , luego se agregó octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonyl)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo (0.136 g) y se dejó que la mezcla resultante calentara hasta t.a. y agitar durante la noche. La mezcla se trató con EtOAc/salmuera, se extrajo con EtOAc (3x) y la solución se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante PTLC eluyendo con MeOH al 10 %/DCM para proporcionar el intermedio 1A.

Intermedio 1B. La mezcla del intermedio 1A (58 mg) y Pd/C al 10 % (19 mg) en MeOH (3 mL) se hidrogenó (1 Torr) durante 6 h. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto usado directamente en la siguiente etapa. MS (m/z): 796 (M+2H).

- 5 Compuesto de referencia del ejemplo 1. Se agregó el intermedio 1B (0.34 g) a TFA/agua (v/v 9:1, 6.8 mL) con TES (0.68 mL) y la mezcla se agitó a t.a., durante 20 min. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el producto en bruto resultante se diluyó con agua y se liofilizó durante la noche. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto (sal de TFA). MS (m/z): 596.0 (M+2H).

Ejemplo 2

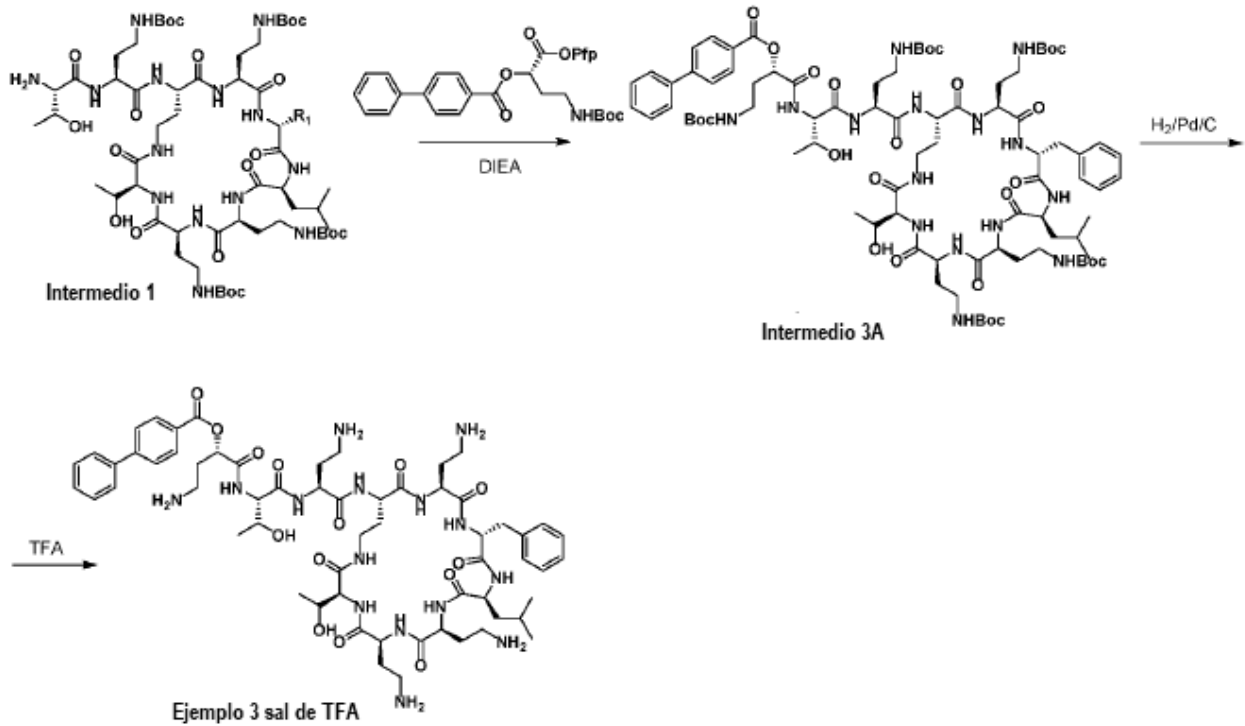
Síntesis del compuesto del ejemplo 2:



- 10 El compuesto del ejemplo 2. El compuesto del ejemplo 2 (sal de TFA) se preparó según el procedimiento de síntesis del compuesto del ejemplo 1 a partir del intermedio 1 (R₁ = CH₂Ph) excepto el uso de 2-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)acetoxi)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)butanoato de (S)-pentafluorofenilo en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo). MS (m/z): 1258.6 (M+H).

15 Ejemplo 3

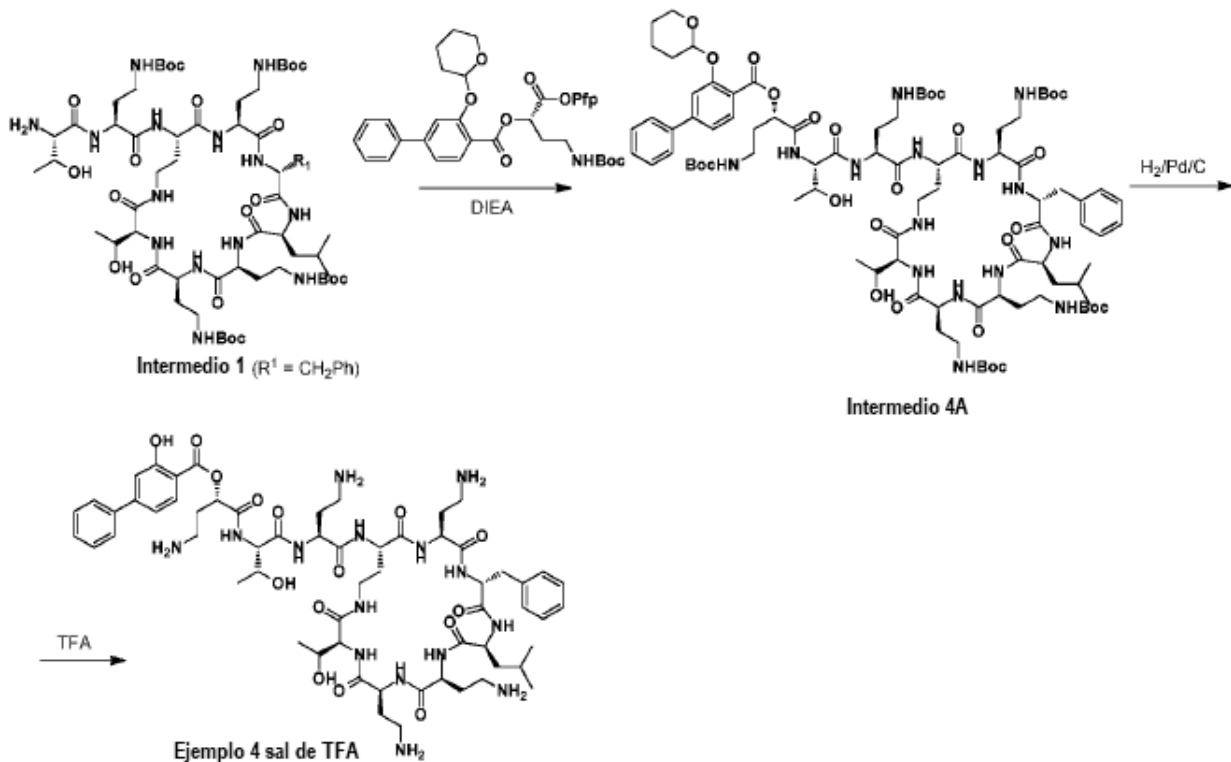
Síntesis del compuesto del ejemplo 3:



El compuesto del ejemplo 3. El compuesto del ejemplo 3 (sal de TFA) se preparó según el procedimiento de síntesis del compuesto del ejemplo 1 a partir del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$), excepto el uso de [1,1'-bifenil]-4-carboxilato de (S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(perfluorofenoxi)butan-2-ilo en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo. MS (m/z): 1244.5 (M+H).

Ejemplo 4

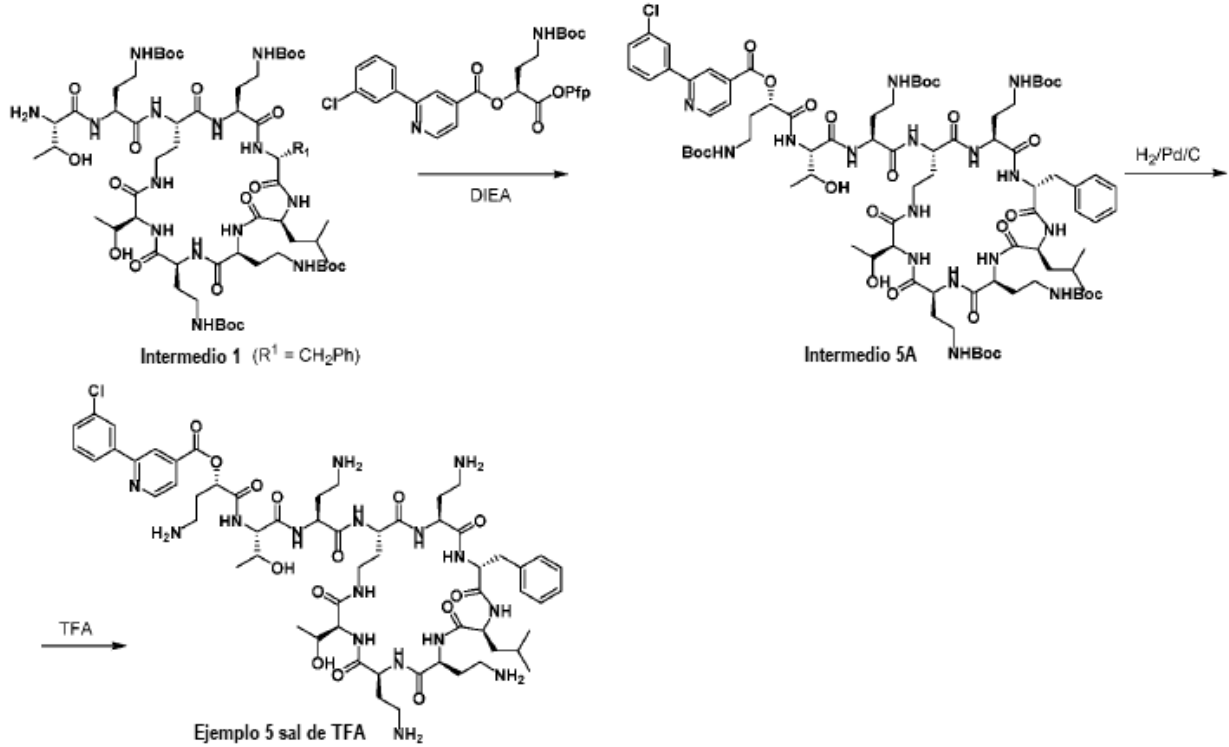
Síntesis del compuesto del ejemplo 4:



El compuesto del ejemplo 4. El compuesto del ejemplo 4 (sal de TFA) se prepara de forma análoga al procedimiento del ejemplo 1 a partir del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) usando (S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-il 3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo.

5 Ejemplo 5

Síntesis del compuesto del ejemplo 5:

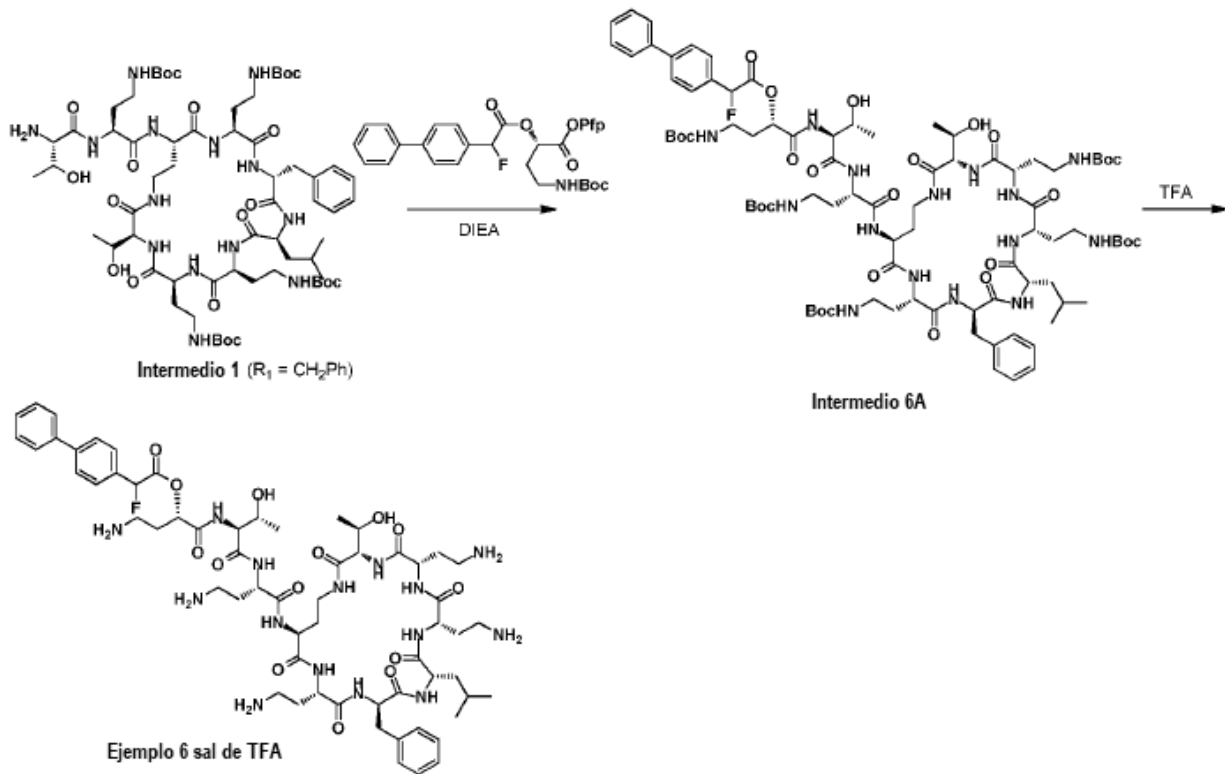


El compuesto del ejemplo 5. El compuesto del ejemplo 5 (sal de TFA) se prepara de forma análoga al procedimiento del ejemplo 3 a partir del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) usando 2-(3-clorofenil)isonicotinato de (S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo en lugar de [1,1'-bifenil]-4-carboxilato de (S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo.

10

Ejemplo 6

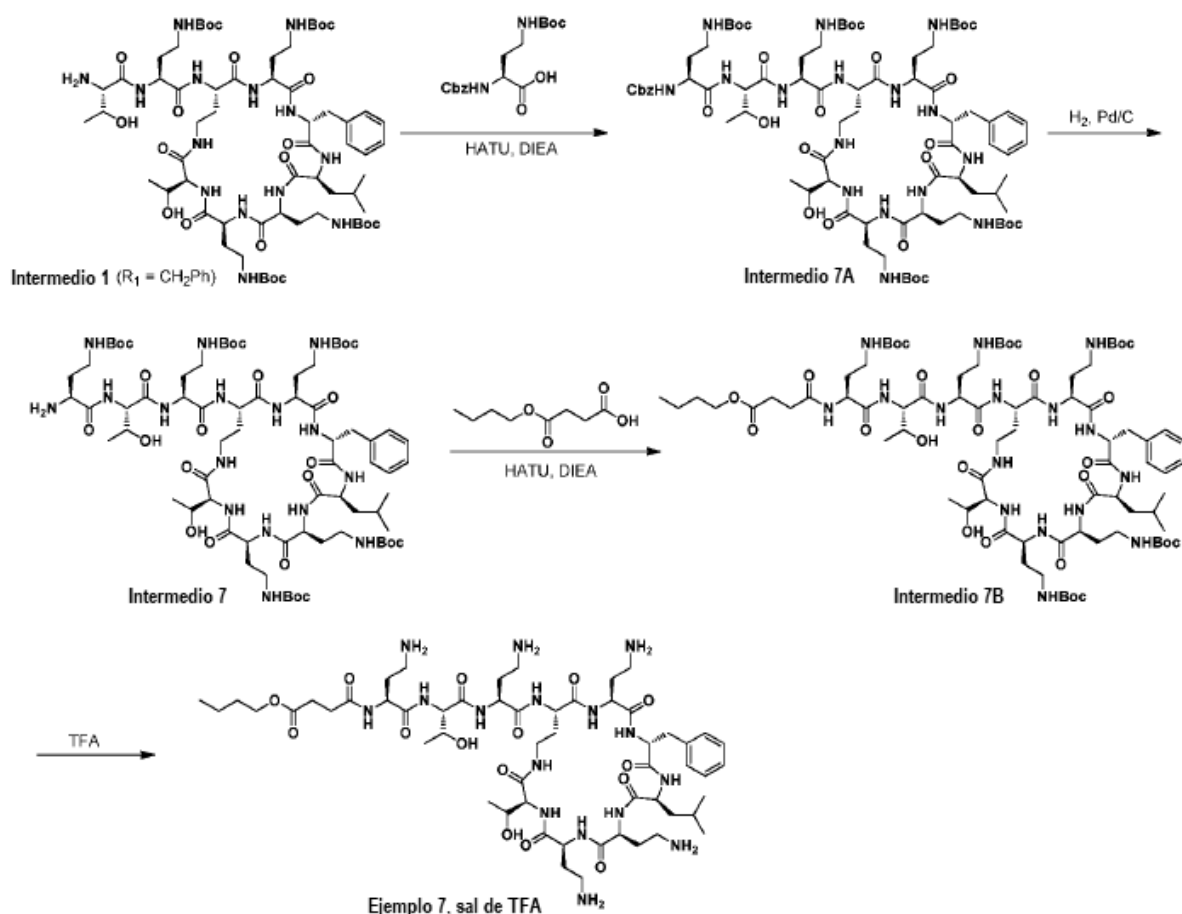
Síntesis del compuesto del ejemplo 6:



5 El compuesto del ejemplo 6. El compuesto del ejemplo 6 (sal de TFA) se prepara a partir del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$), tal como se describe en el ejemplo 1 usando 2-(2-((1,1'-bifenil)-4-il)-2-fluoroacetoxi)-4-((tert-butoxicarbonil)amino) butanoato de (2S)-pentafluorofenilo en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo.

Ejemplo 7

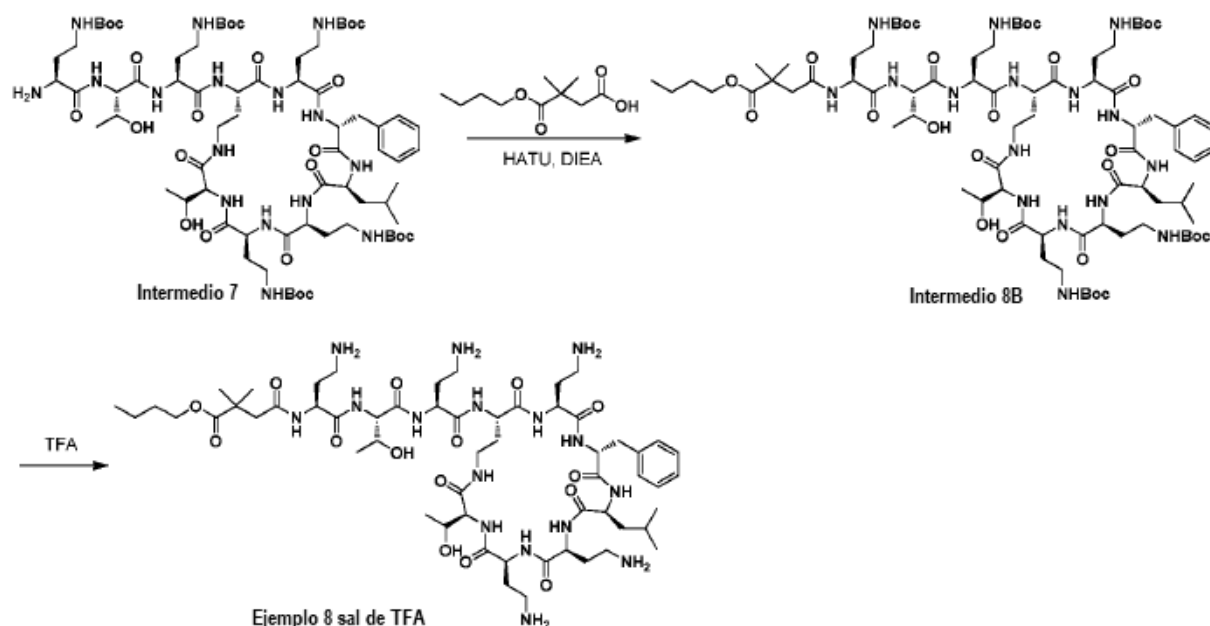
Síntesis del compuesto del ejemplo 7:



- Intermedio 7A. Se cargó un matraz de 50 mL con el intermedio 1 (681.8 mg, $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$), ácido (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoico (176.2 mg), HATU (209.1 mg), DIEA (71.1 mg), DCM anhidro (5 mL) y MeCN seco (5 mL) bajo Ar. La mezcla se agitó a t.a., durante 2 h. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, NaCl al 5 %, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para suministrar el intermedio 7A en bruto como un sólido de color blanco.
- 5 Intermedio 7 (igual que el intermedio 3). Se cargó un matraz de 100 mL con el intermedio 7A (626.8 mg), Pd/C al 10 % (300 mg), solución ac. de HCl 0.1 M (1.1 ml) y MeOH (50 ml) bajo H_2 . La mezcla se hidrogenó (1 Torr) a t.a., durante 4 h, y luego se filtró a través de Celite con ayuda de MeOH y se evaporó al vacío para suministrar el producto en bruto, se purificó por HPLC para proporcionar el intermedio 7 como un sólido de color blanco.
- 10 Intermedio 7B. Se cargó un matraz de 10 ml con el intermedio 7 (40.1 mg), ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico (5.35 mg), HATU (11.7 mg), DIEA (3.98 mg), DCM anhidro (1 ml) y MeCN seco (1 ml) bajo Ar. La mezcla se agitó a t.a., durante 3 h. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se disolvió en EA, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 7B como un sólido de color blanco.
- 15 El compuesto del ejemplo 7. El compuesto del ejemplo 7 (sal de TFA) se preparó de manera análoga a partir del intermedio 7B tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 1. Sólido de color blanco crema. RMN: 7.26 (dd, J 13.6, 6.0 Hz, 3H), 7.16 (d, J 8.4 Hz, 2H), 4.48 (dd, J 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.36-4.41 (m, 3H), 4.09-4.24 (m, 8H), 3.99-4.03 (m, 2H), 3.21 (dd, J 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.98 (t, J 9.6 Hz, 11H), 2.72 (d, J 30.0 Hz, 2H), 2.65 (dd, J 16.0, 4.0 Hz, 4H), 2.12 (dd, J 18.0, 10.8 Hz, 6H), 1.94 (d, J 24.8 Hz, 3H), 1.80 (d, J 27.2 Hz, 3H), 1.50 (t, J 8.4 Hz, 1H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.09 (t, J 6.0 Hz, 6H), 0.76-0.81 (m, 4H), 0.66 (d, J 6.0 Hz, 3H), 0.59 (d, J 6.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1219.5 (M+H).
- 20

Ejemplo 8

Síntesis del compuesto del ejemplo 8:

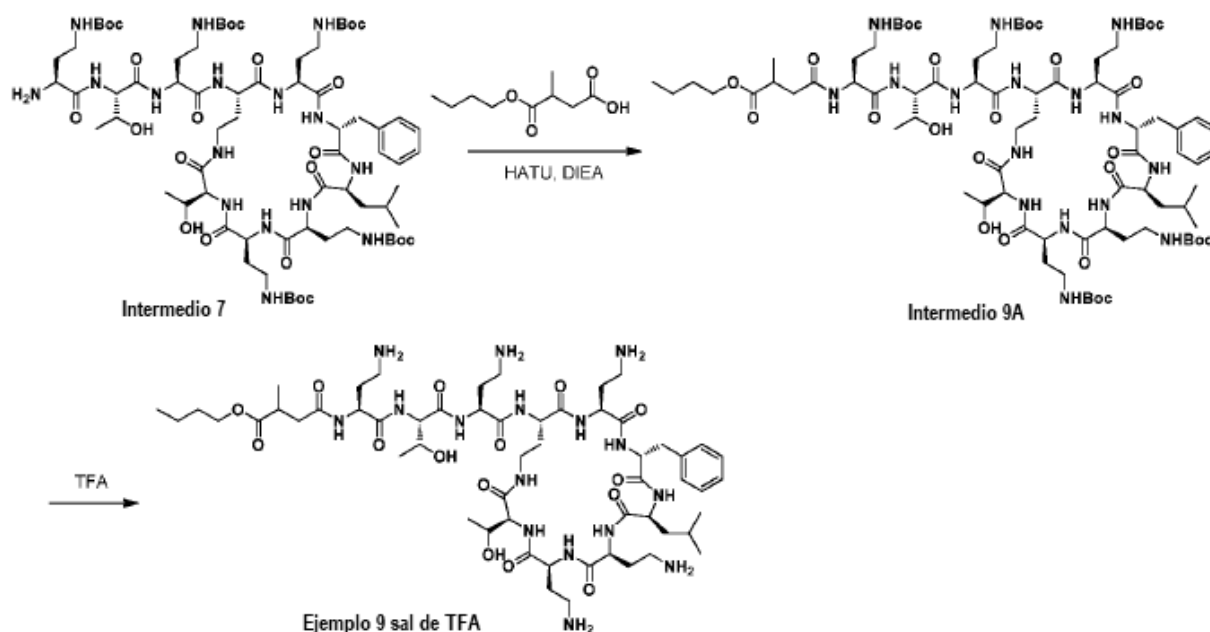


Intermedio 8A. El intermedio 8A se preparó tal como se describe anteriormente para la preparación del intermedio 7B, excepto que se usó ácido 4-butoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico.

- 5 El compuesto del ejemplo 8. El compuesto del ejemplo 8 (sal de TFA) se preparó a partir del intermedio 8A tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 7, excepto que se usó el intermedio 8A en lugar del intermedio 7B. RMN: 7.21-7.12 (m, 3H); 7.06 (d, J 8 Hz, 2H); 4.38 (t, J 8 Hz, 1H); 4.25-4.33 (m, 3H); 4.13-4.00 (m, 7H); 3.91 (t, J 6 Hz, 2H); 3.52-3.44 (m, 1H); 3.15-3.12 (m, 2H); 3.00-2.80 (m, 10H); 2.67-2.41 (m, 6H); 2.04-1.73 (m, 13H); 1.44-1.39 (m, 2H); 1.30-1.08 (m, 6H); 1.03-0.99 (m, 9H); 0.70 (t, J 8 Hz, 3H); 0.58 (d, J 8 Hz, 3H); 0.514 (d, J 8 Hz, 3H). MS (m/z): 1247.6 (M+H).

10 Ejemplo 9

Síntesis del compuesto del ejemplo 9:

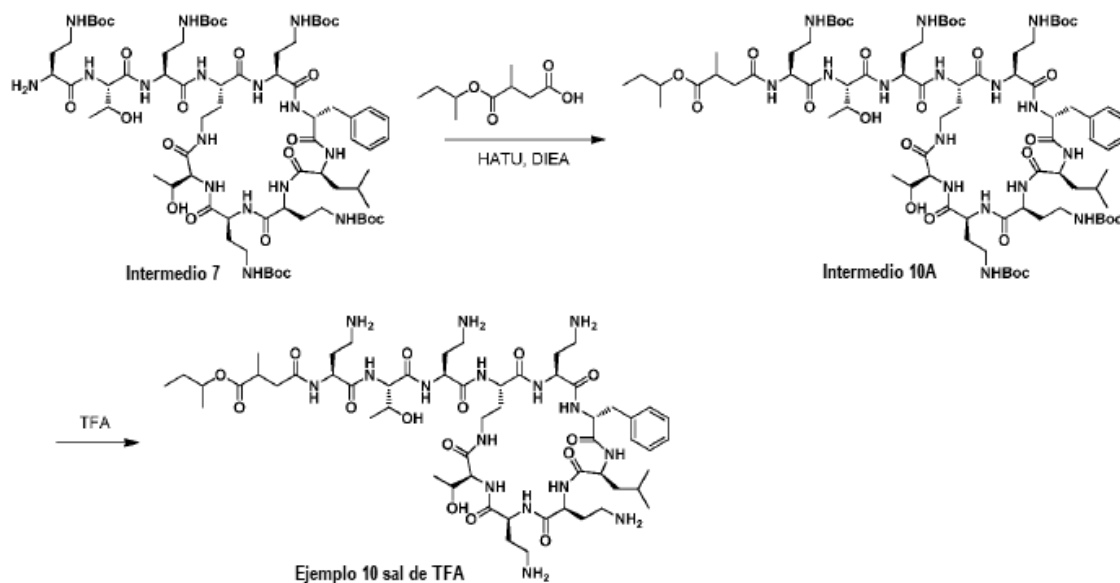


Intermedio 9A. El intermedio 9A se preparó tal como se describe anteriormente para la preparación del intermedio 7B, excepto que se usó ácido 4-butoxi-3-metil-4-oxobutanoico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico.

El compuesto del ejemplo 9. El compuesto del ejemplo 9 (sal de TFA) se preparó a partir del intermedio 9A tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 7 usando el intermedio 9A en lugar del intermedio 7B. RMN: 7.21-7.14 (m, 3H); 7.06 (d, J 8.0 Hz, 2H); 4.38 (t, J 8.0 Hz, 1H); 4.33-4.26 (m, 3H); 4.15-4.00 (m, 7H); 3.95-3.89 (m, 2H); 3.25-3.10 (m, 2H); 2.94-2.84 (m, 10H); 2.75-2.31 (m, 7H); 2.06-1.65 (m, 13H); 1.44-1.39 (m, 2H); 1.12-1.42 (m, 5H); 1.02-0.99 (m, 7H); 0.72-0.68 (m, 3H); 0.56 (d, J 8.0 Hz, 3H); 0.49 (d, J 8.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1233.6 (M+H).

Ejemplo 10.

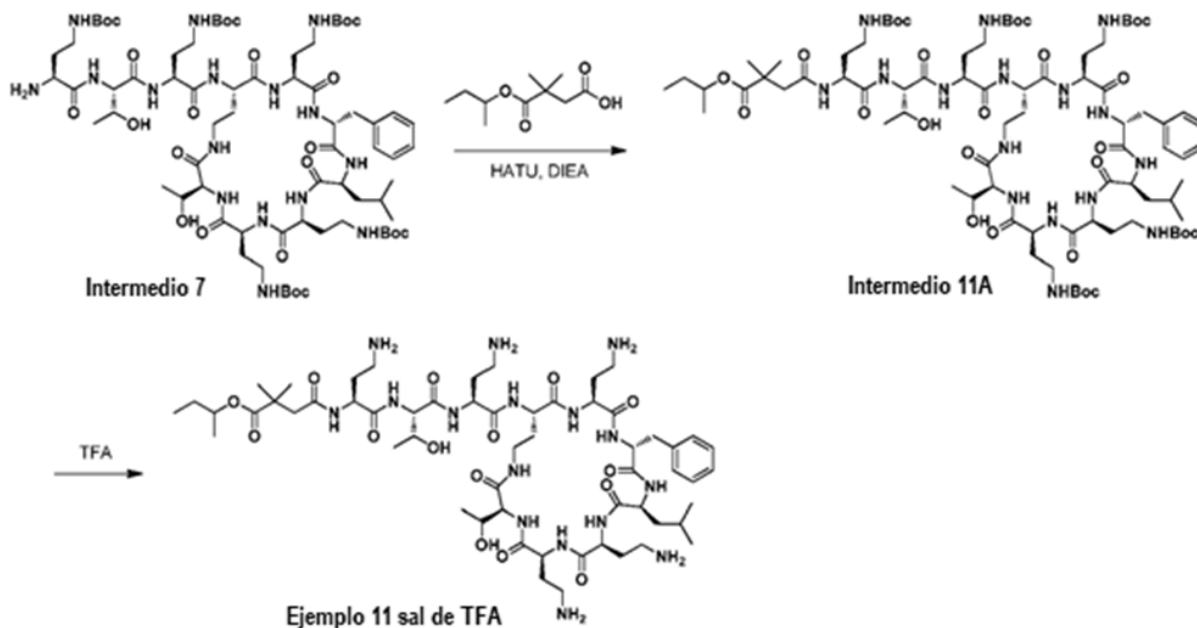
Síntesis del compuesto del ejemplo 10:



10 El compuesto del ejemplo 10. El compuesto del ejemplo 10 (sal de TFA) se prepara de manera análoga a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 7, excepto que se usa ácido 4-(sec-butoxi)-3-metil-4-oxobutanoico en lugar del ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico.

Ejemplo 11.

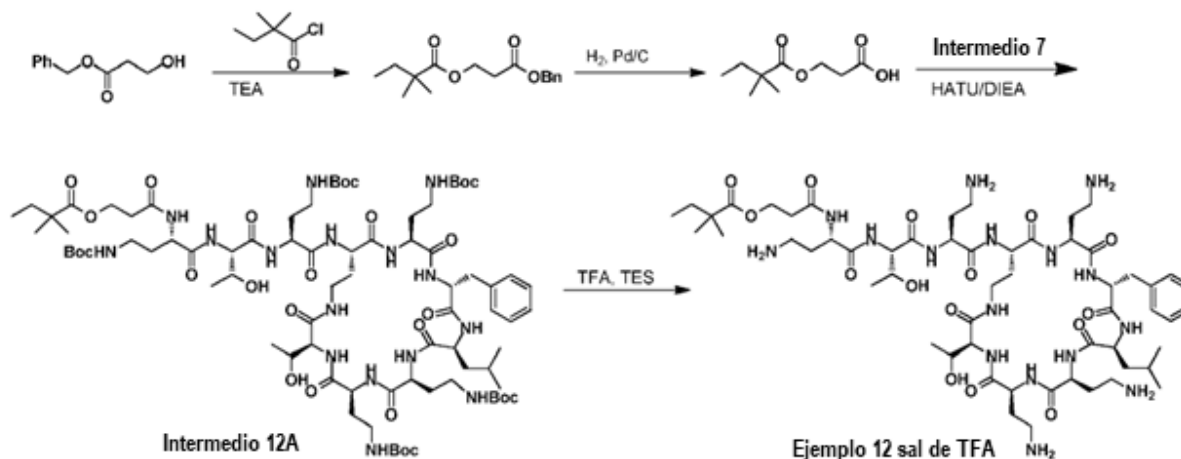
Síntesis del compuesto del ejemplo 11:



El compuesto del ejemplo 11. El compuesto del ejemplo 11 (sal de TFA) se prepara de manera análoga a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 7, excepto que se usa ácido 4-(sec-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico en lugar del ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico.

Ejemplo 12.

- 5 Síntesis del compuesto del ejemplo 12:



- 10 (3-(Benciloxi)-3-oxo)propil 2,2-dimetilbutanoato. Se agregó gota a gota cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (592 mg) con agitación a la mezcla de 3-hidroxiopropanoato de bencilo (720 mg) y TEA (1.1 mL) en DCM (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con 0-30 % de hexanos - gradiente de EtOAc) para proporcionar el producto.

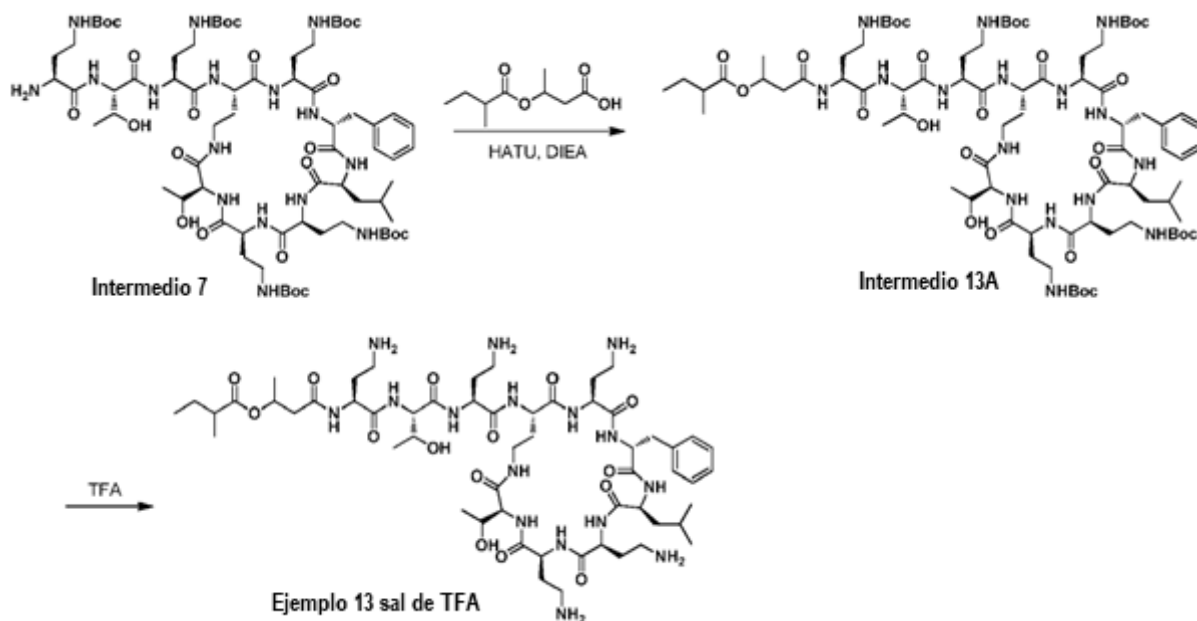
Ácido 3-(2,2-dimetilbutanoiloxi)propanoico. La mezcla de 3-(benciloxi)-3-oxo)propil 2,2-dimetilbutanoato (1.1 g) y Pd/C (0.6 g, 56 % H₂O) en MeOH (10 mL) se hidrogenó (1 Torr) a t.a., durante 3 h. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar el ácido 3-(2,2-dimetilbutanoiloxi)propanoico en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

- 15 Intermedio 12A. Se agregó DIEA (0.148 mL) y HATU (0.342 mg) a la mezcla de ácido 3-(2,2-dimetilbutanoiloxi)propanoico (169 mg) en DCM (25 mL). La mezcla se agitó a t.a., durante 30 min. Luego se agregó el intermedio 7 (0.62 g) y la mezcla se agitó durante la noche y luego se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC para dar el intermedio 12A.

- 20 El compuesto del ejemplo 12. La mezcla del intermedio 12A (160 mg) y TES (0.2 mL) en TFA/H₂O (3.0 mL/0.4 mL) a t.a., se agitó durante 3 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del ejemplo 12 (sal de TFA). RMN: 7.22-7.14 (m, 3H); 7.06 (d, J 8.0 Hz, 2H); 4.40-4.29 (m, 4H); 4.15 (t, J 4.0 Hz, 3H); 4.11-4.00 (m, 6H); 3.15-3.10 (m, 1H); 2.94-2.88 (m, 10H); 2.68-2.54 (m, 3H); 2.50 (t, J 6.0 Hz, 2H); 2.04-1.68 (m, 14H); 1.35-1.22 (m, 5H); 1.01 (t, J 6.0 Hz, 5H); 0.92 (s, 6H); 0.58 (t, J 6.0 Hz, 6H); 0.49 (d, J 8.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1233.6 (M+H).

- 25 Ejemplo 13.

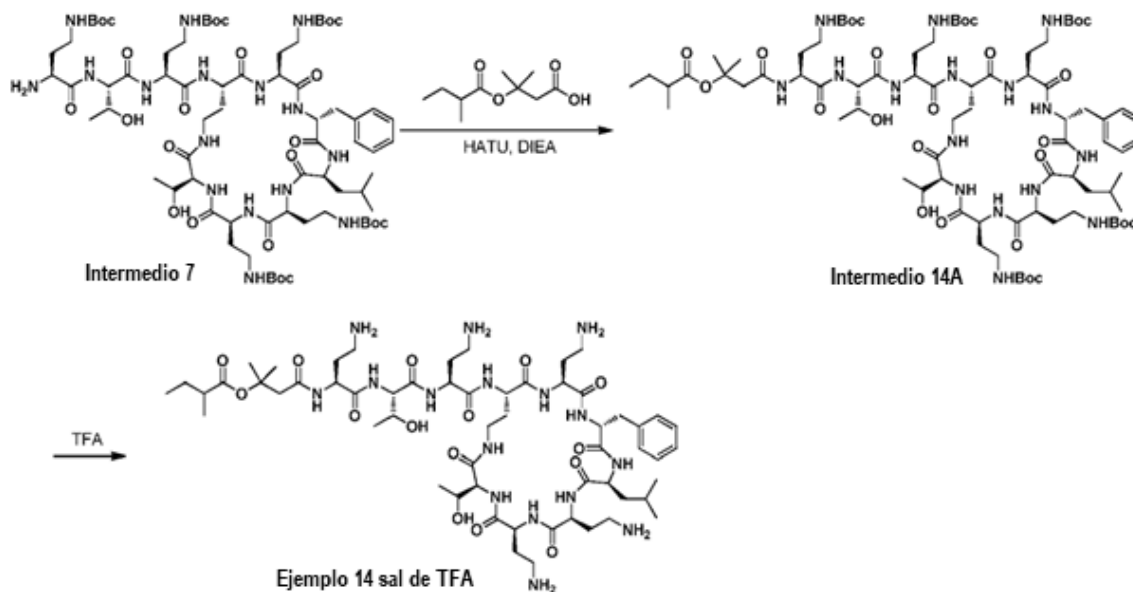
Síntesis del compuesto del ejemplo 13:



El compuesto del ejemplo 13. El compuesto del ejemplo 13 (sal de TFA) se prepara a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 7, excepto que se usa ácido 3-((2-metilbutanoil)oxi)butanoico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico.

5 Ejemplo 14.

Síntesis del compuesto del ejemplo 14:

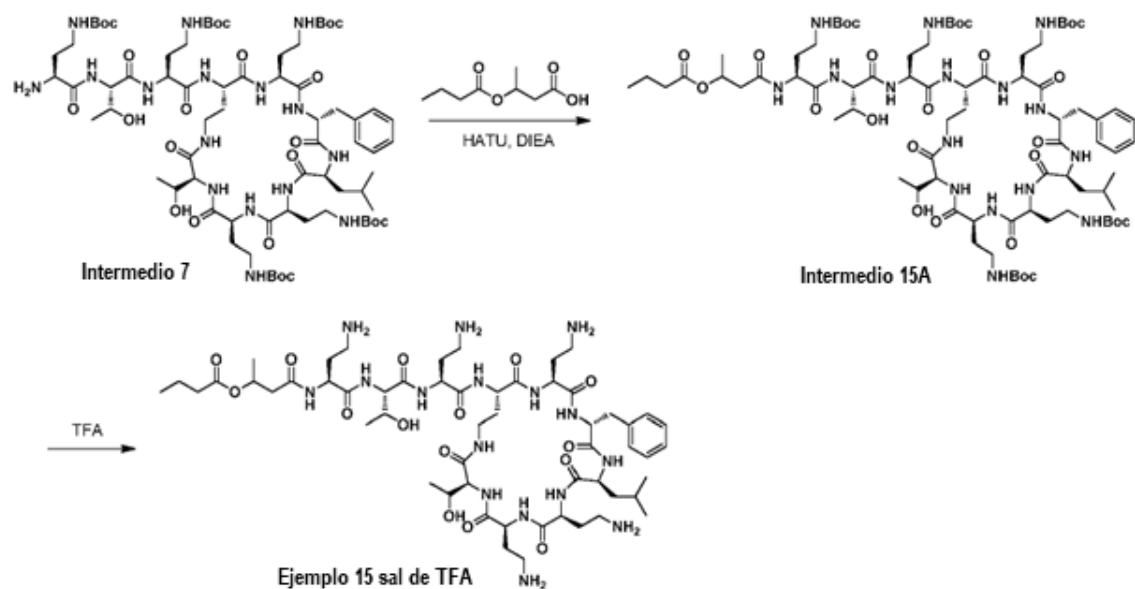


El compuesto del ejemplo 14. El compuesto del ejemplo 14 (sal de TFA) se prepara a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 7, excepto que se usa ácido 3-metil-3-((2-metilbutanoil)oxi)butanoico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico.

10

Ejemplo 15.

Síntesis del compuesto del ejemplo 15:



El compuesto del ejemplo 15. El compuesto del ejemplo 15 (sal de TFA) se prepara a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 7, excepto que se usa ácido 3-(butiriloxi)butanoico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico.

Ejemplo 16.

Síntesis del compuesto del ejemplo 16:

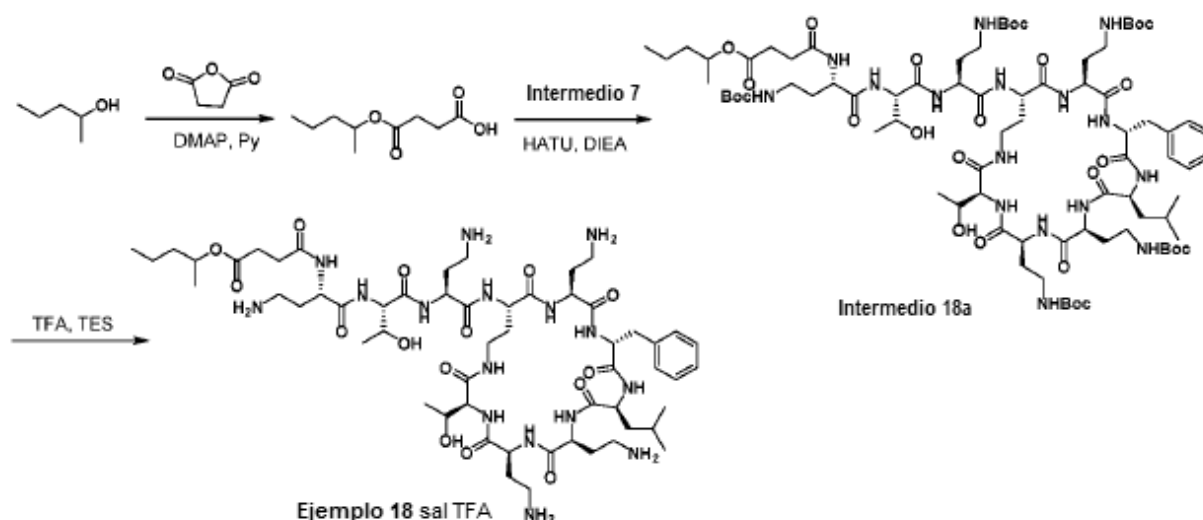
Cloruro de 4-fenil-2,6-difluorobenzoilo. A la mezcla agitada de ácido 4-fenil-2,6-difluorobenzoico (840 mg) y $(\text{COCl})_2$ (2 mL) en DCM (2 mL) a t.a., se le agregó DMF (1 gota). La mezcla se agitó a t.a., durante 2 h y se evaporó al vacío para proporcionar el cloruro de 4-fenil-2,6-difluorobenzoilo en bruto.

5 Ácido (S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-((3,5-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)butanoico. La mezcla anterior de cloruro de 4-fenil-2,6-difluorobenzoilo (1.0 g), ácido (S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-4-oxobutanoico (548 mg) y TEA (1 mL) en DCM/ACN (5 mL/5 mL) se agitó a t.a., durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto se purificó por HPLC para proporcionar el ácido (S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-((3,5-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)butanoico.

10 Intermedio 17A. El intermedio 17A se preparó tal como se describió anteriormente para la preparación del intermedio 7B, excepto que se usó ácido (S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-((3,5-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)butanoico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico. El compuesto del ejemplo 17. El compuesto del ejemplo 17 (sal de TFA) se preparó tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 7, excepto que se usó el intermedio 17A en lugar del 7B. RMN: 7.64 (d, J 5.6 MHz, 2H); 7.41-7.56 (m, 3H); 7.36 (d, J 5.6 MHz, 2H); 7.22-7.27 (m, 3H); 7.10-7.12 (d, J 6.8Mz, 2H); 5.40-5.41 (dd, J 5.2, 1.2 Mz, 1H); 4.40-4.45 (m, 1H); 4.31-4.36 (m, 2H); 4.15-4.19 (m, 2H); 3.96-4.11 (m, 7H); 3.10-3.15 (m, 1H); 2.83-2.99 (m, 11H); 2.54-2.67 (m, 2H); 1.99-2.03 (m, 6H); 1.68-1.97 (m, 6H); 1.21-1.29 (m, 2H); 1.02 (dd, J 13.2, 6.0Mz, 6H); 0.61-0.64 (m, 1H); 0.56-0.59 (m, 3H); 0.49-0.52 (m, 3H). MS (m/z): 1280.5 (M+H).

Ejemplo 18.

Síntesis del compuesto del ejemplo 18:



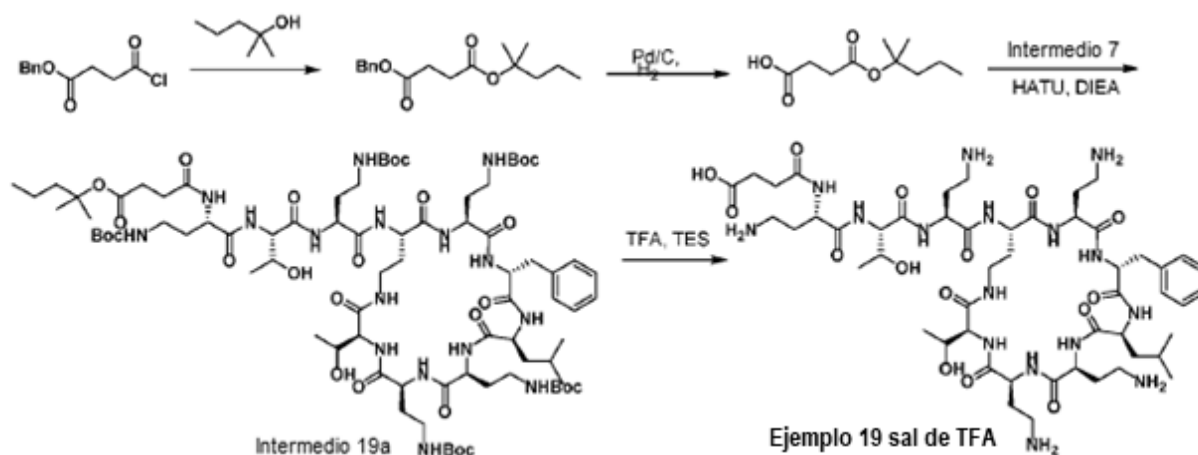
20 Ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico. Pentan-2-ol (1.0 g), dihidrofuran-2,5-diona (1.0 g) y DMAP (0.244 g) en Py (10 mL) se agitaron a aprox. 80 °C, durante 18 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió con agua/EtOAc (10 mL/20 mL), la capa de EtOAc se separó. La capa de agua se extrajo con EtOAc (2x20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N (4 x 8 mL) y se secó (sulfato de Na). El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

25 Intermedio 18A. Se agregaron DIEA (0.247 mL) y HATU (0.57 g) a una solución de ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico (0.282 g) en DCM (25 mL). La mezcla se agitó a t.a., durante 30 min, luego se agregó el intermedio 7 (1.1 g), la mezcla se agitó, los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el intermedio 18A como un sólido de color blanco. MS (m/z): 1733.4 (M+H).

30 El compuesto del ejemplo 18. Una mezcla de intermedio 18A (255 mg) y TES (0.12 mL) en TFA/H₂O (2.5 mL/0.25 mL) se agitó a t.a., durante 4 h, se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del ejemplo 18 (sal de TFA) como un sólido de color blanco crema. RMN: 7.26-7.19 (m, 3H), 7.10 (d, J 8.0 Hz, 2H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 4H), 4.19-4.04 (m, 8H); 3.58-3.49 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 10H), 2.71-2.48 (m, 7H), 2.10-1.70 (m, 13H), 1.41-1.26 (m, 5H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.06-1.10 (m, 7H), 0.71 (t, J 8.0 Hz, 3H), 0.61 (d, J 4.0 Hz, 3H), 0.54 (d, J 4 Hz, 3H). MS (m/z): 1233.5 (M+H).

35 Ejemplo 19.

Síntesis del compuesto del ejemplo 19:



5 (2-metilpentan-2-il)succinato de bencilo. Una solución de 4-cloro-4-oxobutanoato de bencilo (3.5 g) en CHCl_3 (20 mL) a la mezcla de 2-metilpentan-2-ol (1.57 g) y $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ (1.98 g) en CHCl_3 (40 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a reflujo durante 12 h. La mezcla se lavó con salmuera (40 mL), se extrajo con DCM (2x15 mL) y se secó (sulfato de Na). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por PTLC para proporcionar 2 g de (2-metilpentan-2-il)succinato de bencilo.

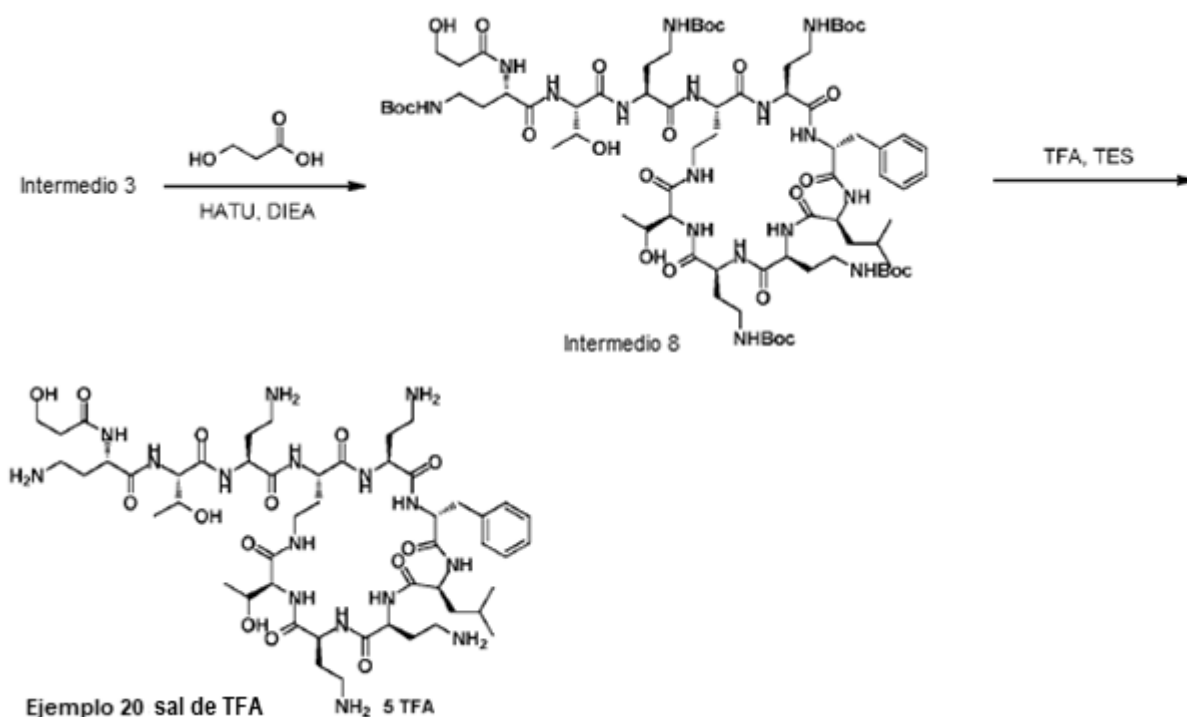
Ácido 4-((2-metilpentan-2-il)oxi)-4-oxobutanoico. Una mezcla de (2-metilpentan-2-il)succinato de bencilo (2.0 g) y Pd/C húmedo (0.8 g; 56 % de H_2O) en MeOH (20 mL) se hidrogenó (1 Torr) durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

10 Intermedio 19A. El intermedio 19A se preparó tal como se describe anteriormente para la preparación del intermedio 18A, excepto que se usó ácido 4-((2-metilpentan-2-il)oxi)-4-oxobutanoico en lugar del ácido 4-oxo-4-(pentan-2-il)oxi)butanoico.

15 El compuesto del ejemplo 19. El compuesto del ejemplo 19 (sal de TFA) se preparó a partir del intermedio 19A tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 18. Sólido de color blanco crema. RMN: 7.21-7.14 (m, 3H), 7.06 (d, J 8.0 Hz, 2H), 5.35 (br. s, 1H), 4.41-3.95 (m, 11H), 3.26 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 10H), 2.68-2.42 (m, 7H), 2.11-1.61 (m, 13H), 1.28-1.22 (m, 5H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.68 (br. s, 1H), 0.57 (d, J 8.0 Hz, 3H), 0.49 (d, J 4.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1163.6 (M+H).

Ejemplo 20.

Síntesis del compuesto del ejemplo 20:

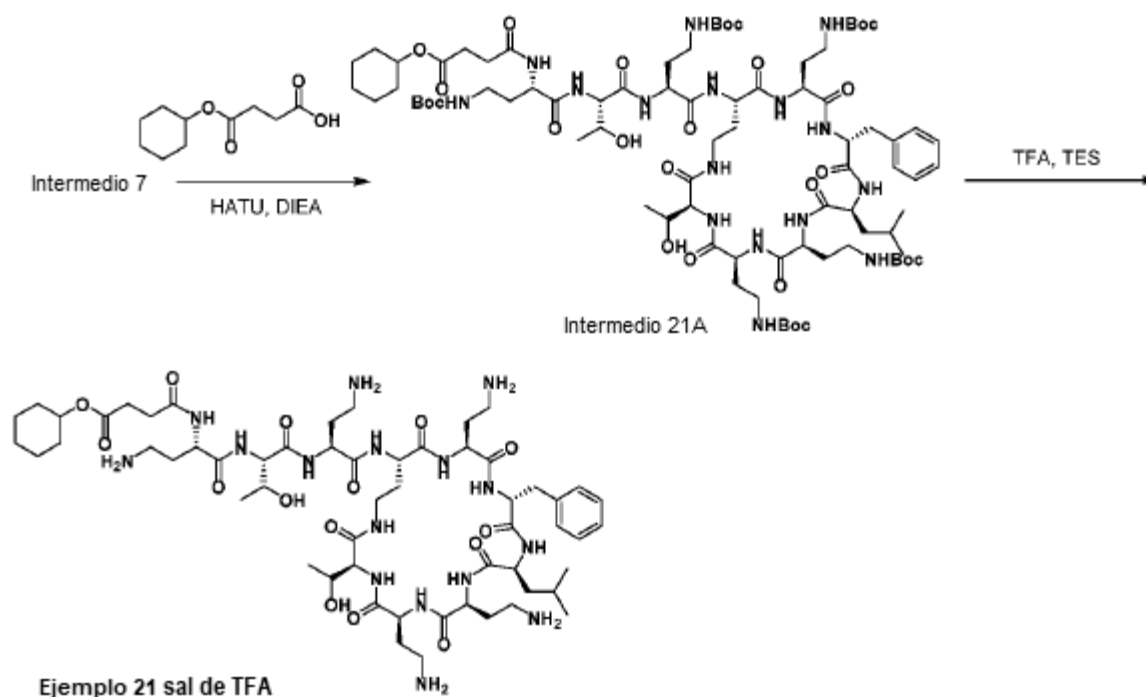


Intermedio 20A. El intermedio 20A se preparó tal como se describe anteriormente para la preparación del intermedio 18A, excepto que se usó ácido 3-hidroxipropanoico en lugar de ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico.

- 5 El compuesto del ejemplo 20. El compuesto del ejemplo 20 (sal de TFA) se preparó a partir del intermedio 20A tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 18. Sólido de color blanco crema. RMN: 7.21-7.12 (m, 3H), 7.06 (d, J 4.0 Hz, 2H), 5.37-5.32 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 4H), 4.17-4.01 (m, 8H), 3.66 (t, J 6.0 Hz, 1H), 3.29-3.09 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 10H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.36 (t, J 6.0 Hz, 1H), 2.04-1.61 (m, 14H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.00 (t, J 4.0 Hz, 4H), 0.57 (t, J 8 Hz, 3.0H), 0.50 (d, J 8.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1117.6 (M-H₂O+H).

Ejemplo 21.

- 10 Síntesis del compuesto del ejemplo 21:



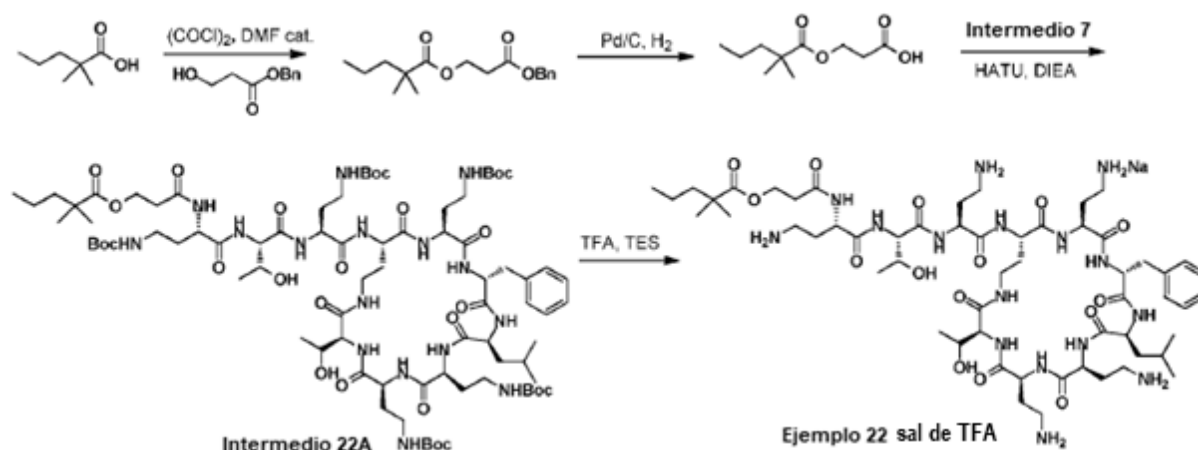
Intermedio 21A. El intermedio 21A se preparó tal como se describe anteriormente para la preparación del intermedio 18A, excepto que se usó ácido 4-(ciclohexiloxi)-4-oxobutanoico en lugar de ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico.

El compuesto del ejemplo 21. El compuesto del ejemplo 21 (sal de TFA) se preparó a partir del intermedio 21A tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 18. Sólido de color blanco crema.

5 RMN: 7.37-7.18 (m, 3H), 7.09 (d, J 8 Hz, 2H), 4.59-4.57 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 5H), 4.17-4.05 (m, 8H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 11H), 2.71-2.48 (m, 8H), 2.06-1.51 (m, 20H), 1.34-1.09 (m, 10H), 1.04 (t, J 6 Hz, 5H), 0.67 (d, J 4 Hz, 2H), 0.61 (d, J 4 Hz, 3H), 0.53 (d, J 4 Hz, 3H). MS (m/z): 1245.6 (M+H).

Ejemplo 22.

Síntesis del compuesto del ejemplo 22:



10

(3-(Benciloxi)-3-oxo)propil 2,2-dimetilpentanoato. Se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (2.8 mL) a 0 °C al ácido 2,2-dimetilpentanoico (2.6 mL) en DCM (5 mL), seguido de cat. DMF (2 gotas). La mezcla se agitó a t.a., durante 1.5 h y se concentró al vacío. Este se disolvió en DCM (5 mL) y la solución se agregó gota a gota con agitación a 0 °C a 3-hidroxipropanoato de bencilo (2.6 g) y Et₃N (5.1 mL) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a t.a., durante 4 h, luego se lavó con salmuera (10 mL) y se extrajo con DCM (2x15 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de Na) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución 0-30 por ciento de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el producto.

15

Ácido 3-((2,2-Dimetilpentanoil)oxi)propanoico. La mezcla de (3-(Benciloxi)-3-oxo)propil 2,2-dimetilpentanoato (4.1 g) y Pd/C húmedo (1.2 g; 56 % de H₂O) en MeOH (40 mL) se hidrogenó (1 Torr) 15 h. La mezcla se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto.

20

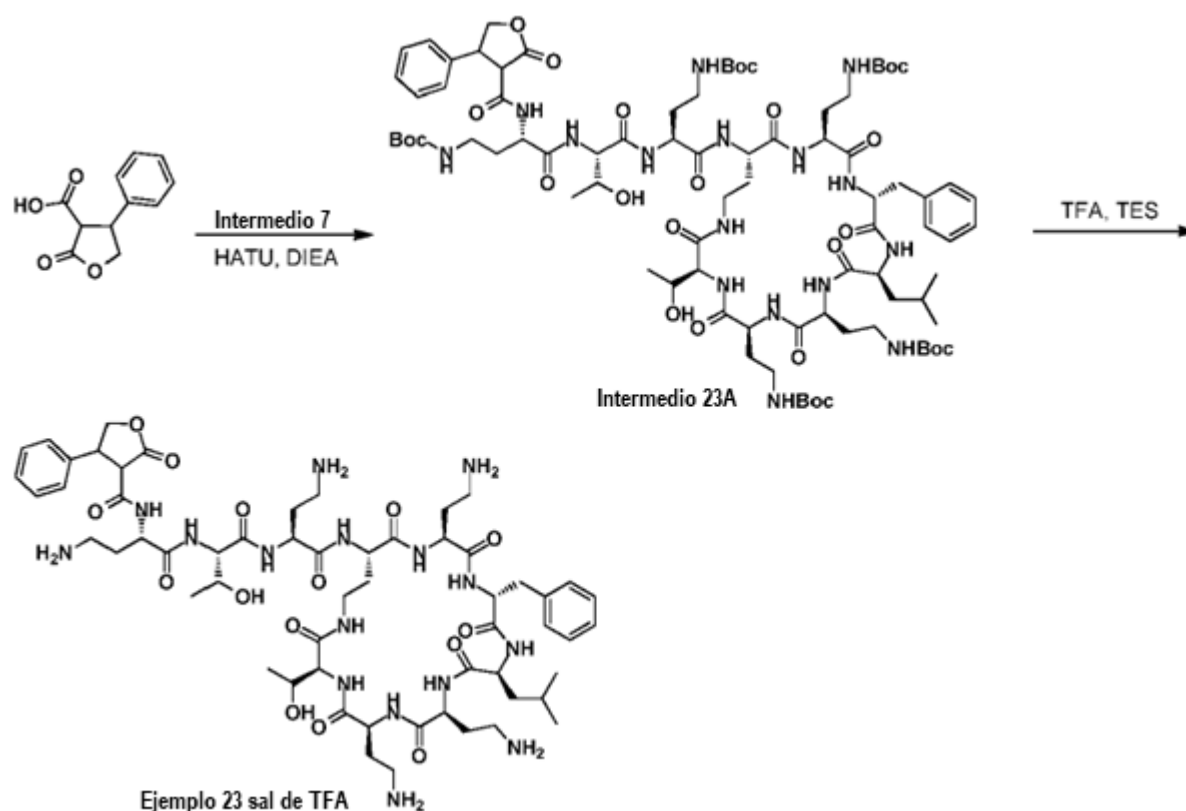
Intermedio 22A. El intermedio 22A se preparó tal como se describe anteriormente para la preparación del intermedio 18A, excepto que se usó ácido 3-(2,2-dimetilpentanoiloxi)propanoico en lugar de ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico.

El compuesto del ejemplo 22. El compuesto del ejemplo 22 (sal de TFA) se preparó a partir del intermedio 22A tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 18. Sólido de color blanco crema. RMN: 7.25-7.18 (m, 3H); 7.09 (d, J 8.0 Hz, 2H); 4.44-4.19 (m, 5H); 4.17-4.05 (m, 10H); 3.17-3.15 (m, 2H); 3.08-2.91 (m, 11H); 2.71-2.52 (m, 5H); 2.06-1.76 (m, 16H); 1.33-1.25 (m, 7H); 1.06-1.02 (m, 7H); 0.96 (s, 6H); 0.70-0.66 (t, J 8.0 Hz, 4H); 0.60 (d, J 4.0 Hz, 3H); 0.53 (d, J 4.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1247.6 (M+Na).

25

Ejemplo 23.

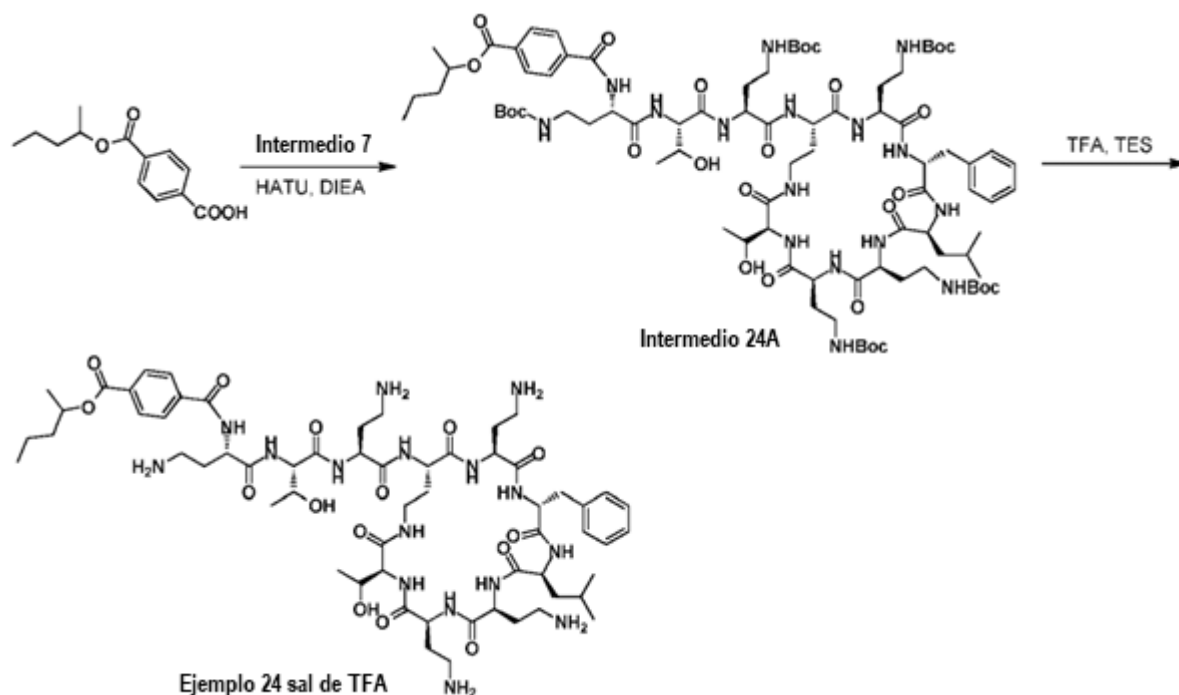
30 Síntesis del compuesto del ejemplo 23:



5 El compuesto del ejemplo 23. El compuesto del ejemplo 23 (sal de TFA) se preparó de manera análoga a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 18, excepto que se usó ácido 2-oxo-4-feniltetrahidrofurano-3-carboxílico en lugar del ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico. Sólido de color blanco crema. RMN: 7.37-7.18 (m, 8H), 7.07 (d, J 8.0 Hz, 2H), 4.43-4.37 (m, 2H), 4.36-3.93 (m, 12H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.19-2.81 (m, 10H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.06-1.51 (m, 12H), 1.36-1.09 (m, 3H), 1.04 (t, J 6.0 Hz, 4H), 0.96-0.92 (d, J 4.0 Hz, 1H), 0.61 (d, J 4.0 Hz, 4H), 0.54 (d, J 4.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1251.5 (M+H).

Ejemplo 24.

Síntesis del compuesto del ejemplo 24:

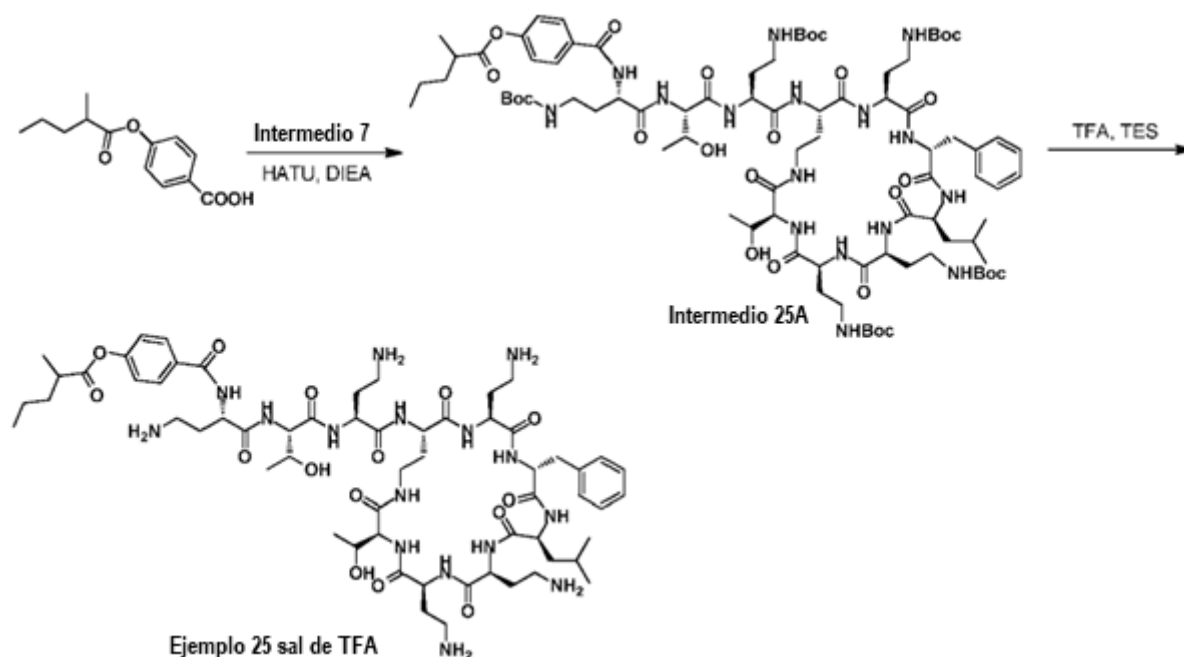


5

El compuesto del ejemplo 24. El compuesto del ejemplo 24 (sal de TFA) se preparó de manera análoga a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 18, excepto que se usó ácido 4-((pentan-2-iloxi)carbonil)benzoico en lugar del ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico. RMN: 7.79-7.26 (d, J 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.21 (d, J 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.10 (m, 4H), 7.09-7.08 (m, 2H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 7H), 3.21-3.09 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 12H), 2.75-2.56 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 9H), 1.89-1.41 (m, 6H), 1.40-0.84 (m, 12H), 0.84-0.45 (m, 11H). MS (m/z): 1281.6 (M+H).

Ejemplo 25.

Síntesis del compuesto del ejemplo 25:



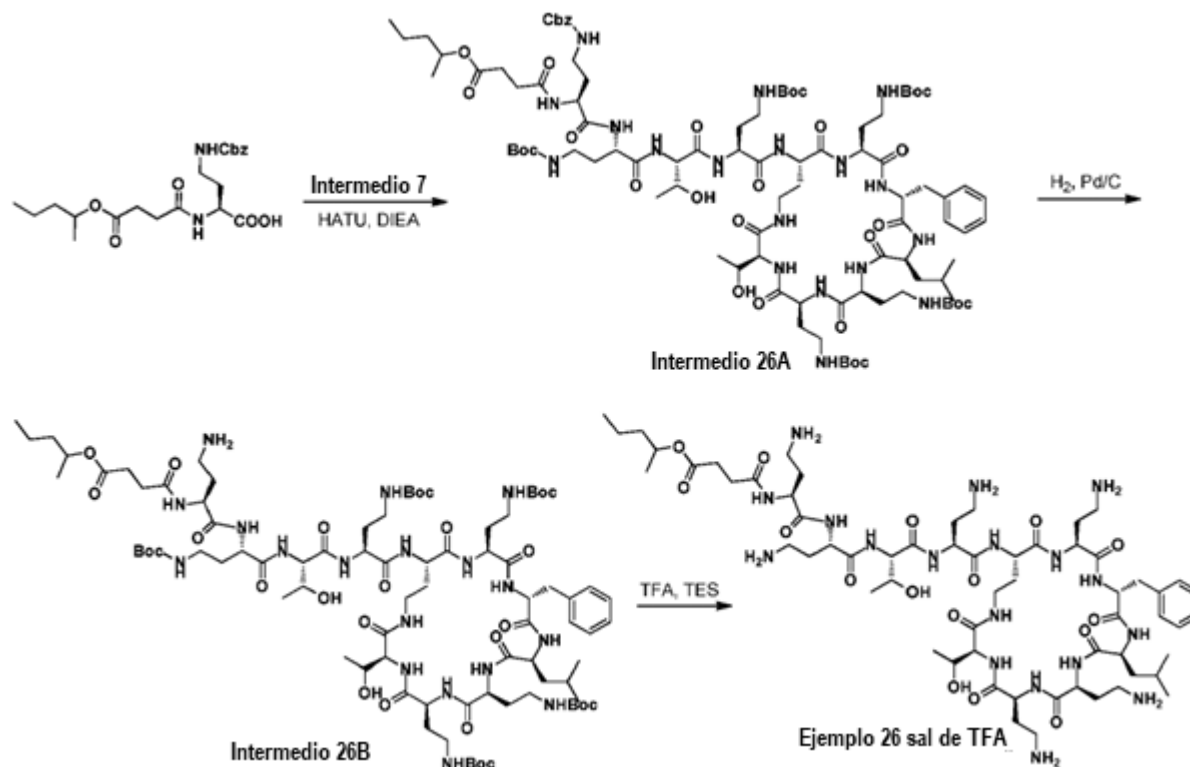
10

El compuesto del ejemplo 25. El compuesto del ejemplo 25 (sal de TFA) se preparó de manera análoga a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 18, excepto que se usó ácido 4-((2-metilpentanoil)oxi)benzoico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico. RMN: 7.89-7.85 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 4H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.38-4.4.32 (m, 2H), 4.18-4.301(m, 7H), 3.32-3.12 (m, 1H),

3.08-2.86 (m, 11H), 2.78-2.58 (m, 3H), 2.21-1.62 (m, 13H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 4H), 1.18-1.10 (d, J 8.0 Hz, 3H), 1.10-0.98 (m, 5 H), 0.81-0.77 (m, 3H), 0.77-0.58 (m, 4H), 0.58-0.51 (m, 3H). MS (m/z): 1281.6 (M+H).

Ejemplo 26.

5 Síntesis del compuesto del ejemplo 26:



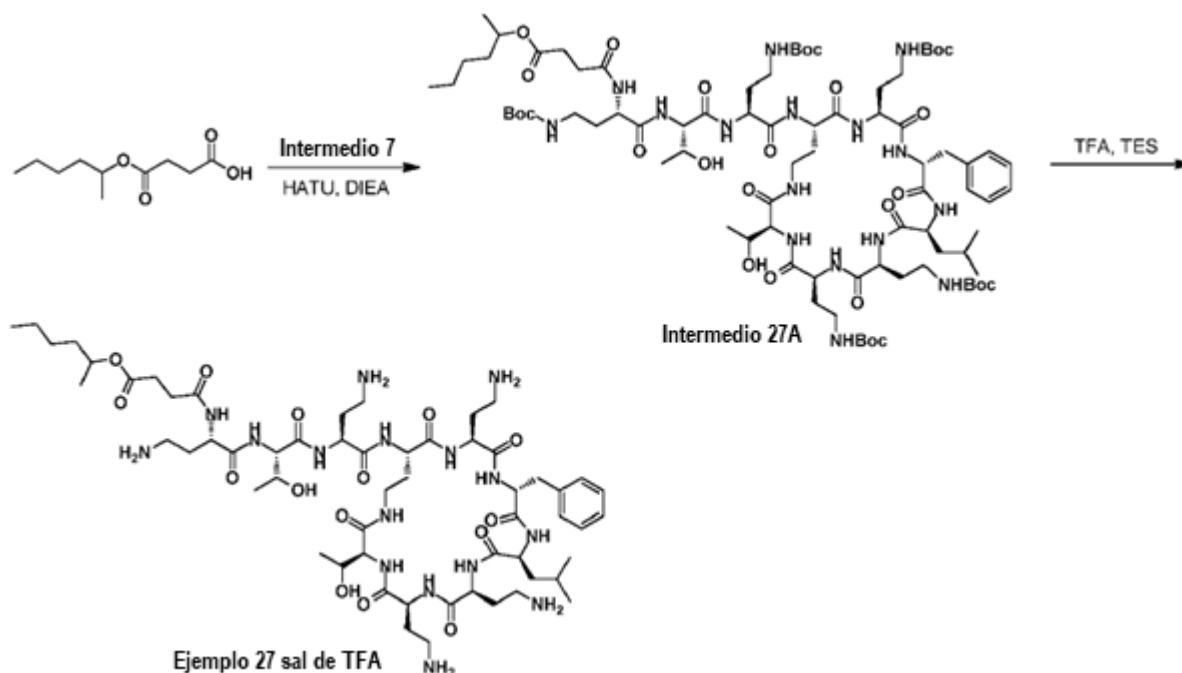
10 Intermedio 26A. Se agregaron DIEA (0.21 mL) y HATU (456 mg) a una solución de ácido (2S)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanamido)butanoico (460 mg) en DCM (20 mL). La mezcla se agitó a t.a., durante 30 min. Luego se agregó el intermedio 7 (0.83 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC para dar el intermedio 26A.

Intermedio 26B. Se hidrogenó (1 Torr) una solución del intermedio 26A en MeOH (15 mL) en presencia de Pd/C húmedo (130 mg, 56 %) durante 2 h. La mezcla se filtró y los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el intermedio (sal de TFA) 26B.

15 El compuesto del ejemplo 26. El compuesto del ejemplo 26 (sal de TFA) se preparó a partir del intermedio 26B tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 18. Sólido de color blanco crema. RMN: 7.28-7.08 (m, 3 H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 4.48-4.17 (m, 6 H), 4.17-4.01 (m, 7 H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.09-2.81 (m, 13H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 5H), 2.17-1.60 (m, 14H), 1.48-1.00 (m, 16H), 0.74-0.68 (t, J 8.0Hz, 3H), 0.68-0.51 (m, 6H). MS (m/z): 1334.7 (M+H).

Ejemplo 27.

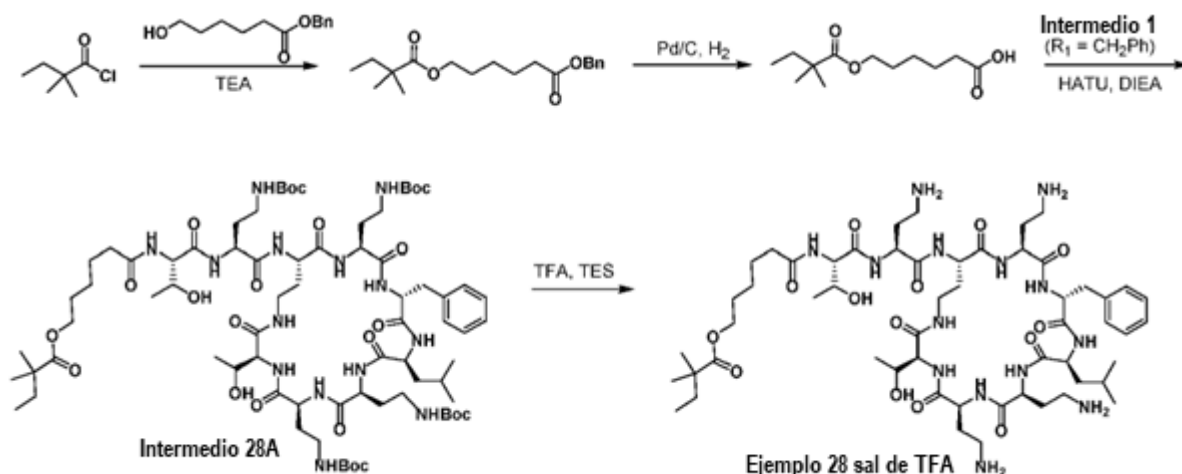
20 Síntesis del compuesto del ejemplo 27:



El compuesto del ejemplo 27. El compuesto del ejemplo 27 (sal de TFA) se preparó de manera análoga a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 18, excepto que se usó ácido 4-(hexan-2-iloxi)-4-oxobutanoico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico, excepto que se usó ácido 4-(hexan-2-iloxi)-4-oxobutanoico en lugar de ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico para preparar el intermedio 27A respectivo. RMN: 7.28-7.13 (m, 3H), 7.13-7.08 (d, J 8.0 Hz, 2H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 3H), 4.20-4.01 (m, 7H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 11H), 2.74-2.43 (m, 6H), 2.16-1.68 (m, 13H), 1.43-1.18 (m, 4H), 1.18-1.01 (m, 13H), 0.73-0.53 (m, 10H). MS (m/z): 1247.6 (M+H).

Ejemplo 28.

10 Síntesis del compuesto del ejemplo 28:



6-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)hexanoato de bencilo. Se agregó gota a gota cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (1.5 mL) con agitación a una solución de 6-hidroxihexanoato de bencilo (2.3 g) y TEA (4.2 mL) en DCM (20 mL), y la mezcla se agitó a t.a., durante 6 h, luego se lavó con salmuera (3 x 10 mL) y se secó (sulfato de sodio). Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-30 % de hexanos - EtOAc).

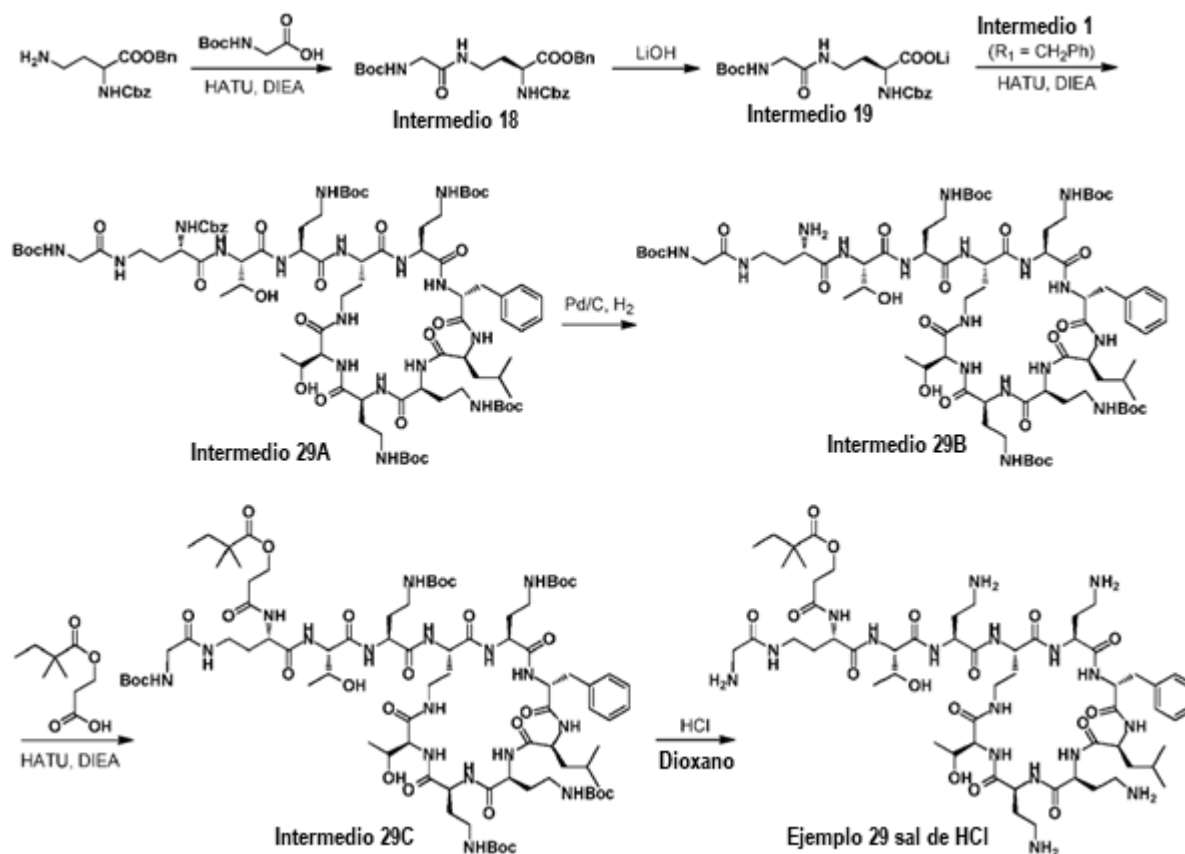
Ácido 6-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)hexanoico. 6-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)hexanoato de bencilo (1.8 g) y Pd/C húmedo (0.6 g; 56 % H₂O) en MeOH (15 mL) se hidrogenó (1 Torr) durante 5 h. La mezcla se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto.

Intermedio 28A. Se agregaron DIEA (0.21 mL) y HATU (446 mg) a una solución de ácido 3-((2,2-dimetilpentanoil)oxi)propanoico (242 mg) en DCM (15 mL). La mezcla se agitó a t.a., durante 30 min. Luego se agregó el intermedio 1 (0.8 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, se evaporaron y el residuo se recogió en EtOAc (80 mL), se lavó con HCl al 0.2 % (3 x 30 mL), NaHCO₃ sat. (2x20 mL) y salmuera (20 mL), y se secó (sulfato de Na). El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

El compuesto del ejemplo 28. La mezcla del intermedio 28A (1.15 g) y TES (0.2 mL) en TFA/H₂O (4.0 mL/0.5 mL) se agitó a t.a., durante 1.5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del ejemplo 28 (sal de TFA). RMN: 7.25-7.16 (m, 3H); 7.09 (d, J 7.6 Hz, 2H); 4.42 (t, J 8.0 Hz, 1H); 4.34-4.31 (m, 2H); 4.17-4.03 (m, 8H); 3.96 (t, J 2.4 Hz, 2H); 3.23-3.16 (m, 1H); 3.06-2.87 (m, 9H); 2.75-2.58 (m, 2H); 2.29-2.19 (m, 2H); 2.17-1.66 (m, 10H); 1.56-1.45 (m, 4H); 1.40 (dd, J 15.2, 7.2 Hz, 2H); 1.34-1.12 (m, 3H); 1.07 (dd, J 12.8, 2.0 Hz, 6H); 0.98 (s, 6); 0.69-0.67 (m, 1H); 0.62 (dd, J 13.6, 6.4 Hz, 6H); 0.56 (d, J 6.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1175.6 (M+H).

Ejemplo 29.

15 Síntesis del compuesto del ejemplo 29:



Intermedio 18. Se agregó DIEA (1.49 mL) y HATU (0.91 g) a la mezcla de ácido 2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)acético (0.42 g) en DCM (15 mL), y la mezcla se agitó a t.a., durante 30 min. Luego se agregó 4-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)butanoato de (*S*)-bencilo (1.25 g), y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se recogió en EtOAc (80 mL), se lavó con HCl al 0.2 % (3x20 mL), NaHCO₃ sat. (2x20 mL), y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de Na) y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto usado directamente en la siguiente etapa.

Intermedio 19. LiOH-H₂O (0.093 g) en H₂O (6 mL) se agregó al intermedio 18 en bruto (0.85 g) en THF (8 mL) y la mezcla se agitó durante 5 h. A continuación, la mezcla se filtró y los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el producto usado directamente en la siguiente etapa.

Intermedio 29A. Se agregó DIEA (0.21 mL) y HATU (0.46 g) a una solución del intermedio 19 en bruto (0.49 g) en DCM (25 mL), y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se agregó el intermedio 1 (1.5 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, se evaporaron y el residuo se recogió en EtOAc (80 mL), se lavó con HCl al 0.2 % (3 x 30 mL), NaHCO₃ sat. (2x20 mL), salmuera (20 mL) y se secó (sulfato de Na). El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

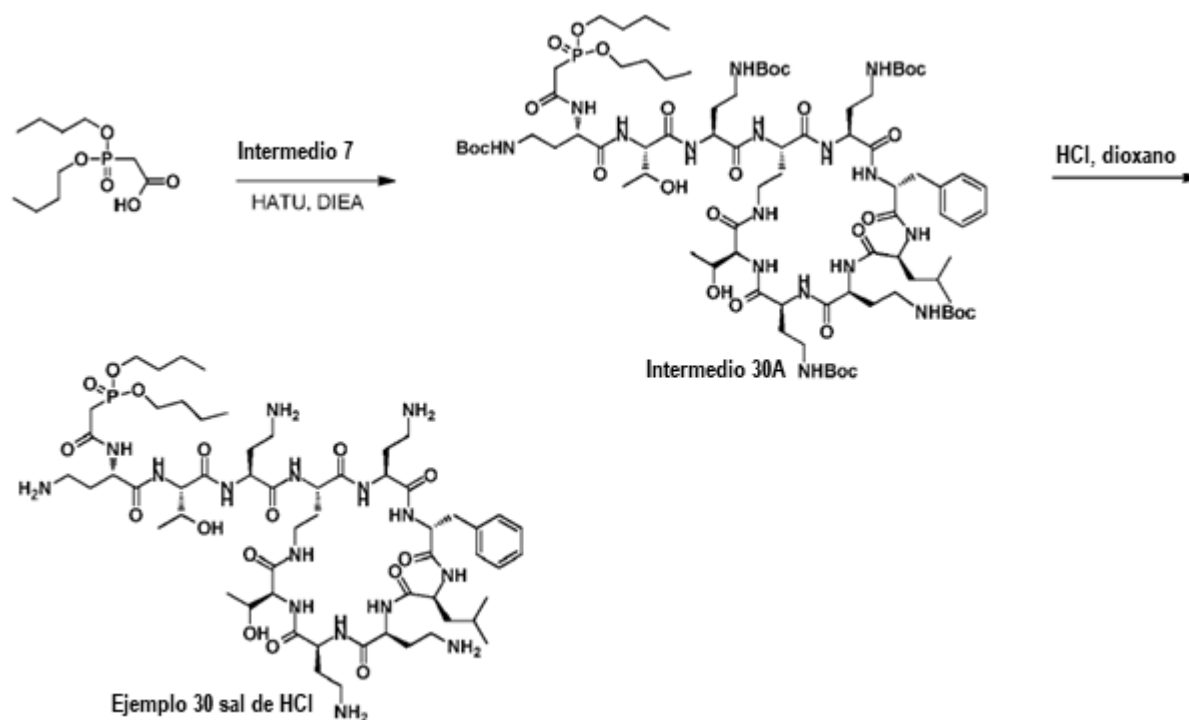
Intermedio 29B. La mezcla del intermedio en bruto 29A (3.5 g) y Pd/C húmedo (0.8 g; 56 % H₂O) en MeOH (25 mL) se hidrogenó (1 Torr) durante 16 h. La mezcla se filtró, el disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-20 % MeOH en DCM).

5 Intermedio 29C. Se agregó DIEA (0.09 mL) y HATU (0.19 g) al ácido 3-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)propanoico (0.094 g) en DCM (10 mL), y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se agregó el intermedio 29B (0.404 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (30 mL), se lavó con HCl al 0.2 % (3 x 10 mL), NaHCO₃ sat. (2 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó (sulfato de Na). El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

10 El compuesto del ejemplo 29. Se agregó HCl 4N en dioxano (3 mL) al intermedio 29C (0.55 g) en 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a t.a., durante 1.5 h. Se agregó éter (10 mL) y el producto en bruto precipitado se filtró, secó y purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del ejemplo 29 (sal de HCl). RMN: 7.28-7.19 (m, 3H); 7.15 (d, J 7.6 Hz, 2H); 4.45 (t, J 8.0 Hz, 1H); 4.38-4.32 (m, 2H); 4.28-4.30 (m, 1H); 4.22-4.06 (m, 10H); 3.66 (s, 2H); 3.22-3.18 (m, 3H); 3.04-2.97 (m, 9H); 2.76-2.66 (m, 2H); 2.58-2.55 (m, 2H); 2.14-1.76 (m, 13H); 1.42-1.28 (m, 4H); 1.07 (t, J 6.0 Hz, 6H); 0.98 (s, 6H); 0.64 (t, J 6.4 Hz, 6H); 0.57 (d, J 4.4 Hz, 3H). MS (m/z): 1290.6 (M+H).

15 Ejemplo 30.

Síntesis del compuesto del ejemplo 30:

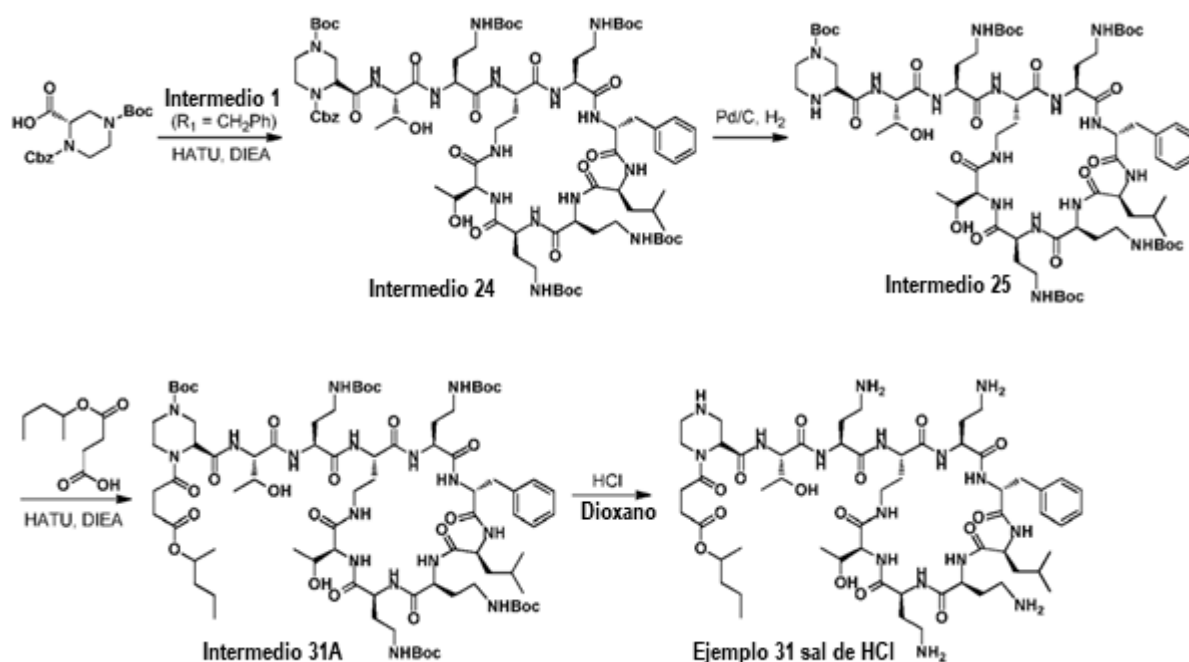


20 Intermedio 30A. Se agregaron DIEA (0.18 mL) y HATU (0.39 g) al ácido 2-(dibutoxifosforil)acético (0.26 g; preparado de manera análoga a Kabachnik et al., Zh. Obsch. Khimii, 1971, vol. 41, p. 1426) en DCM (15 mL), y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se agregó el intermedio 7 (0.77 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, se evaporaron y el residuo se recogió en EtOAc (60 mL), se lavó con HCl al 0.2 % (3 x 20 mL), NaHCO₃ sat. (2x15 mL), salmuera (15 mL) y se secó (sulfato de Na). El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

25 El compuesto del ejemplo 30. Se agregó HCl 4N en 1,4-dioxano (4 mL) al intermedio 30A (0.98 g) en dioxano (3 mL) y la mezcla se agitó a t.a., durante 1.5 h. Se agregó éter (10 mL) y el producto en bruto precipitado se filtró, secó y purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del ejemplo 30 (sal de HCl). RMN: 7.28-7.19 (m, 3H); 7.15 (d, J 6.8 Hz, 2H); 4.64-4.36 (m, 4H); 4.23 (d, J 4.4 Hz, 1H); 4.18-4.06 (m, 7H); 4.04-3.98 (m, 4H); 3.25-3.18 (m, 1H); 3.05-2.90 (m, 13H); 2.77-2.67 (m, 2H); 2.12-1.57 (m, 13H); 1.56-1.50 (m, 4H); 1.37-1.34 (m, 1H); 1.30-1.21 (m, 5H); 1.08 (t, J 7.6 Hz, 6H); 0.78 (t, J 7.2 Hz, 6H); 0.63 (s, 3H); 0.56 (d, J 4.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1297.6 (M+H).

30 Ejemplo 31.

Síntesis del compuesto del ejemplo 31:



5 Intermedio 24. Se agregaron DIEA (0.3 mL) y HATU (0.63 g) al ácido (S)-1-((benciloxi)carbonil)-4-(tertbutoxicarbonil)piperazina-2-carboxílico (0.6 g) en DCM (20 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se agregó el intermedio 1 (1.5 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, se evaporaron y el residuo se recogió en EtOAc (60 mL), se lavó con HCl al 0.2 % (3 x 20 mL), NaHCO₃ sat. (2x15 mL), salmuera (15 mL) y se secó (sulfato de Na). El disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-12 % MeOH en DCM).

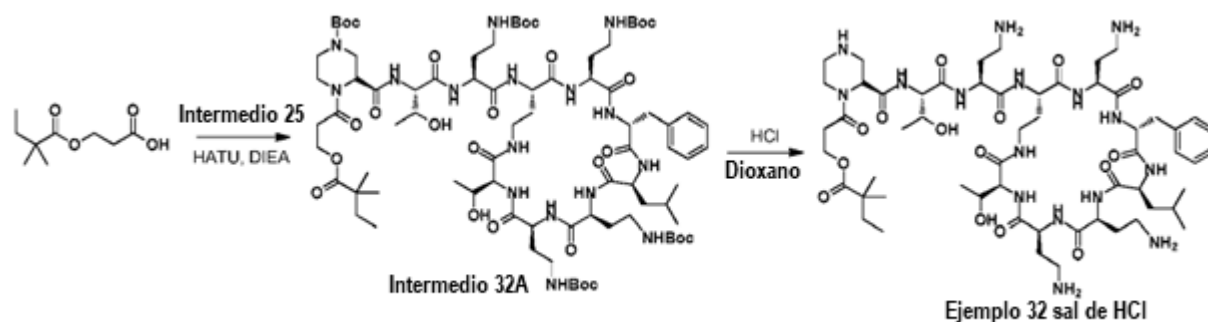
10 Intermedio 25. La mezcla del intermedio 24 (1.5 g) y Pd/C húmedo (1.0 g; 56 % H₂O) en MeOH (20 mL) se hidrogenó (1 Torr) durante 4 h. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

15 Intermedio 31A. Se agregaron DIEA (0.11 mL) y HATU (0.23 g) al ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico (0.11 g) en DCM (6 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se agregó el intermedio 25 (0.32 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, se agregó DMF (3 mL), seguido de DIEA extra (0.11 mL) y la mezcla se agitó durante 5 h. Luego se agregó EtOAc (60 mL) y la fase orgánica se lavó con HCl al 0.2 % (3 x 20 mL), NaHCO₃ sat. (20 mL), salmuera (10 mL) y se secó (sulfato de Na). El disolvente se evaporó al vacío, para proporcionar el intermedio 31A en bruto usado directamente en la siguiente etapa.

20 El compuesto del ejemplo 31. Se agregó HCl 4N en 1,4-dioxano (4 mL) al intermedio 31A (0.42 g) en dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó a t.a., durante 1 h. Se agregó éter (12 mL) y el producto en bruto precipitado se filtró, secó y purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del ejemplo 31 (sal de HCl). RMN: 7.29-7.17 (m, 3H); 7.12 (d, J 7.6 Hz, 2H); 5.29 (br, 1H); 4.79-4.74 (m, 1H); 4.43 (t, J 8.0 Hz, 1H); 4.37-4.32 (m, 2H); 4.24 (d, J 4.4 Hz, 1H); 4.15-4.04 (m, 8H); 3.71 (d, J 13.2 Hz, 1H); 3.44 (t, J 13.2 Hz, 1H); 3.30-3.06 (m, 4H); 3.01-2.87 (m, 10H); 2.74-2.60 (m, 4H); 2.56-2.54 (m, 2H); 2.15-1.66 (m, 10H); 1.47-1.09 (m, 6H); 1.05 (t, J 6.4 Hz, 9H); 0.72 (t, J 8.0 Hz, 3H); 0.64 (br s., 3H); 0.54 (d, J 6.4 Hz, 3H). MS (m/z): 1245.6 (M+H).

Ejemplo 32.

25 Síntesis del compuesto del ejemplo 32:

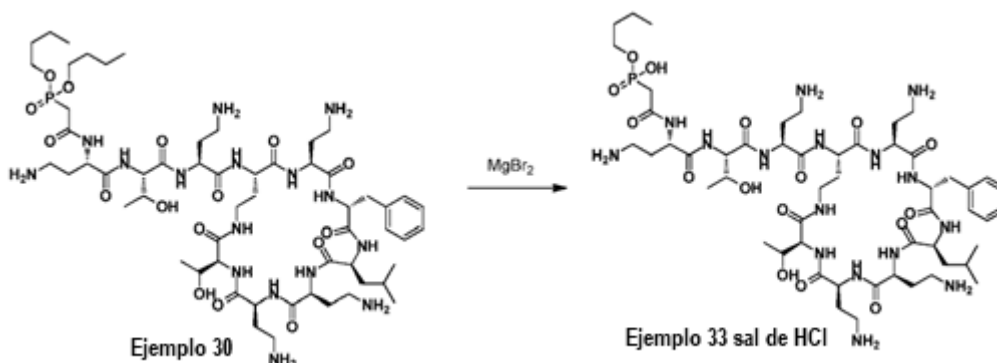


Intermedio 32A. El intermedio 32A se prepara tal como se describe anteriormente para la preparación del intermedio 31A, excepto que se usa ácido 3-(2,2-dimetilbutanoiloxi)propanoico en lugar de ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico.

- 5 El compuesto del ejemplo 32. El compuesto del ejemplo 32 (sal de HCl) se preparó a partir del intermedio 32A tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 31. Sólido de color blanco crema. RMN: 7.25-7.16 (m, 3H); 7.11 (d, J 7.2 Hz, 2H); 5.31 (br, 1 H); 4.42 (t, J 8.0 Hz, 1 H); 4.36-4.33 (m, 2 H); 4.27-4.20 (m, 3 H); 4.14-4.03 (m, 8 H); 3.72 (d, J 13.4 Hz, 1 H); 3.47 (t, J 12.8 Hz, 1H); 3.33 (d, J 12.4 Hz, 1 H); 3.25-3.04 (m, 3 H); 3.01-2.63 (m, 14 H); 2.09-1.69 (m, 10 H); 1.40-1.20 (m, 4 H); 1.10-1.06 (m, 1 H); 1.03 (dd, J 6.0, 4.0 Hz, 5 H); 0.96 (s, 6 H); 0.62 (t, J 8.8 Hz, 6 H); 0.53 (d, J 5.2 Hz, 3H). MS (m/z): 1245.6 (M+H).
- 10

Ejemplo 33.

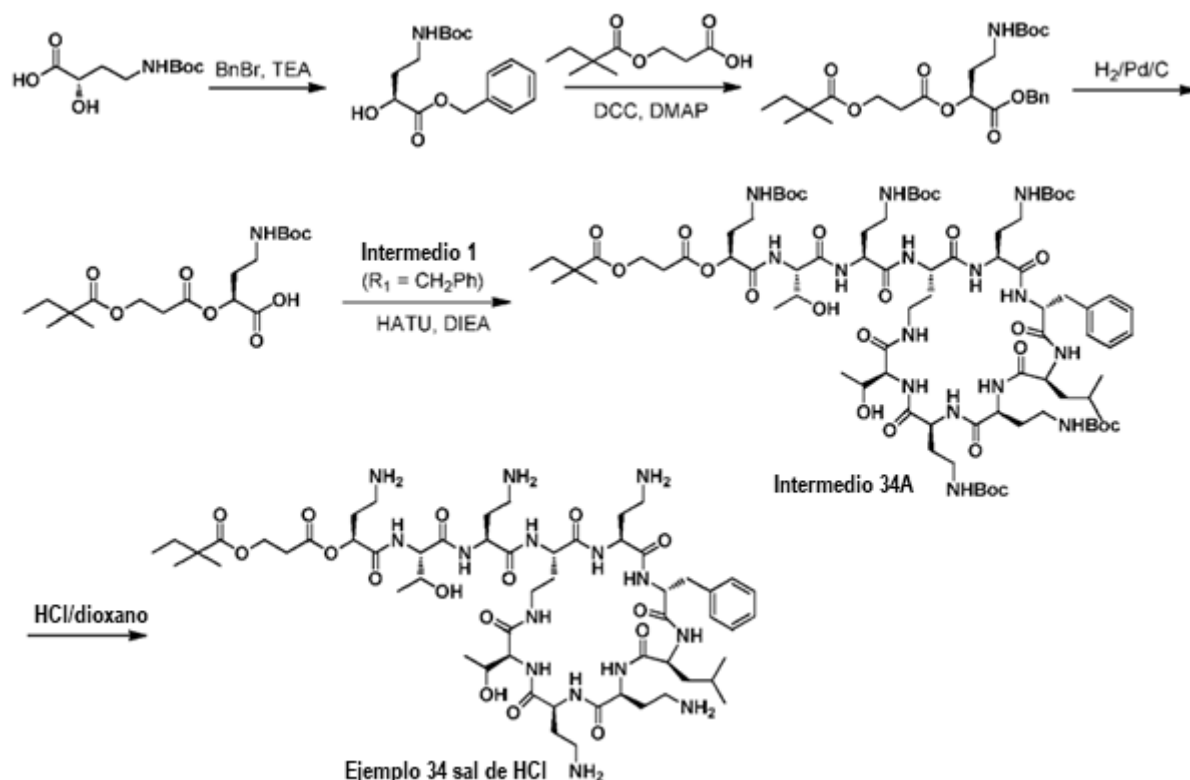
Síntesis del compuesto del ejemplo 33:



- 15 El compuesto del ejemplo 33. El compuesto del ejemplo 30 (75 mg) y MgBr₂ (75 mg) en MeCN/NMP (3 mL/1.5 mL) se agitó a 75 °C, durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el producto en bruto. Este se disolvió en HCl 1.2 N (2 mL), se mantuvo a t.a., durante 15 min, y luego se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del ejemplo 33 (sal de HCl). RMN: 7.45-7.36 (m, 3H); 7.31 (d, J 7.2 Hz, 2H); 4.62 (t, J 8.4 Hz, 1 H); 4.55-4.45 (m, 3 H); 4.37-4.22 (m, 8 H); 3.95 (dd, J 13.6, 6.8 Hz, 2 H); 3.42-3.37 (m, 1H); 3.20-3.06 (m, 12 H); 2.95-2.81 (m, 4 H); 2.34-1.91 (m, 12 H); 1.67-1.60 (m, 2 H); 1.49-1.38 (m, 4 H); 1.22 (dd, J 15.0, 6.4 Hz, 6 H); 0.90 (t, J 7.2 Hz, 3 H); 0.77 (d, J 5.6 Hz, 3 H); 0.68 (d, J 6.0 Hz, 3H). MS (m/z): 1241.5 (M+H).
- 20

Ejemplo 34

Síntesis del compuesto del ejemplo 34:



(S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hidroxibutanoato de bencilo. Se agregó bromuro de bencilo (3.03 g) con agitación a una solución de ácido (S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hidroxibutanoico (2.72 g) en THF (50 mL) y TEA (4.6 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 8 h, luego se trató con NH₄Cl ac. sat. (50 mL) y se extrajo con DCM (3x170 mL). La solución orgánica combinada se secó (sulfato de Na) y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: hexanos a DCM al 10 % en hexanos, DCM y MeOH al 1 % en DCM) para proporcionar el producto.

4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((3-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)propanoil)oxi)butanoato de S)-bencilo. Se mezcló el éster anterior (310 mg), ácido 3-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)propanoico (225.8 mg), DCC (247.4 mg), DMAP (24.4 mg) y luego se agregó DCM seco (4 mL) bajo Ar. La reacción se agitó a t.a., durante 12 h, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente 0-30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto base como un aceite incoloro.

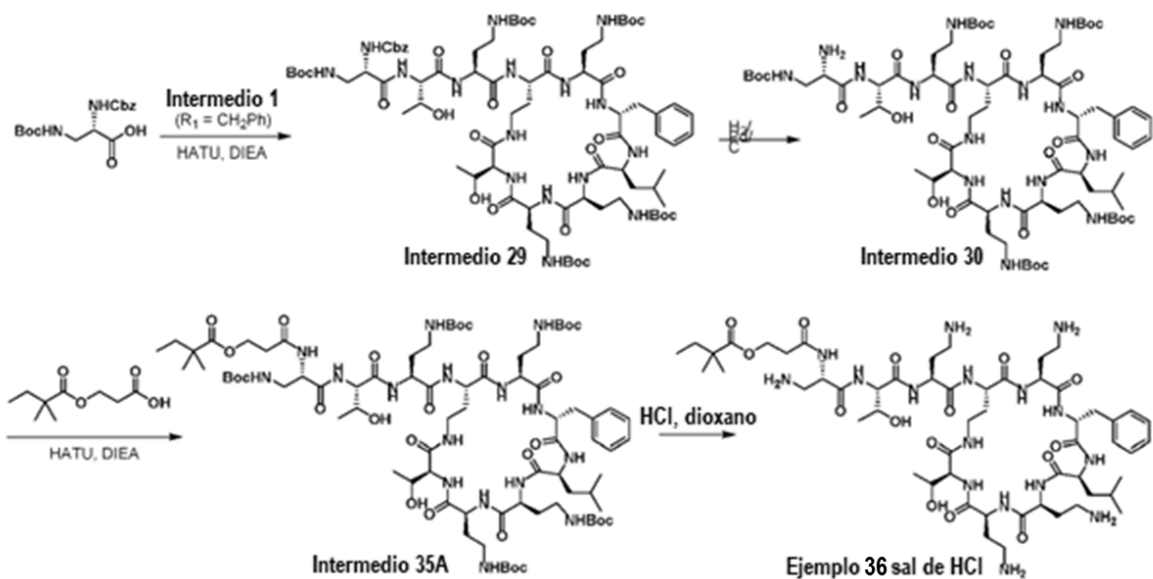
Ácido (S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((3-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)propanoil)oxi)butanoico. Se hidrogenó el éster bencilico en bruto (438.3 mg) anterior, Pd/C al 10 % (120 mg) en MeOH (15 mL) (1 Torr) a ta, durante la noche, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto como un aceite incoloro usado directamente en la siguiente etapa.

Intermedio 34A. Se agregaron HATU (152.1 mg), DIEA (71 uL) a la solución de ácido (S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((3-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)propanoil)oxi)butanoico (155.8 mg) en DCM (2 mL) bajo Ar a ta. La mezcla se agitó a t.a., durante 30 min, luego se agregó el intermedio 1 (272.7 mg) en DCM (2 mL). La reacción se agitó a t.a., durante 12 h. Se eliminaron los volátiles, el residuo se disolvió en DMF (2 mL), se agregó DIEA (71 uL) y la reacción se agitó a t.a., durante 4 h. Se agregó EtOAc (24 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con HCl acuoso 0.2 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (sulfato de Na). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente 0-12 % de MeOH en DCM) para proporcionar el intermedio 34A como un sólido de color blanco.

El compuesto del ejemplo 34. El compuesto del ejemplo 34 (sal de HCl) se preparó a partir del intermedio 34A tal como se describe para la última etapa en la preparación del compuesto del ejemplo 31. Sólido de color blanco crema. RMN: 7.39-7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J 7.2 Hz, 2H), 5.18 (dd, J 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (t, J 8.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J 8.8, 3.6 Hz, 2H), 4.39-4.20 (m, 10H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 10H), 2.88 (t, J 5.6 Hz, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 6H), 2.10-1.83 (m, 6H), 1.54-1.34 (m, 4H), 1.19 (dd, J 11.2, 4.8 Hz, 6H), 1.09 (s, 6H), 0.75 (dd, J 12.0, 4.4 Hz, 6H), 0.66 (d, J 5.6 Hz, 3H). MS (m/z): 1234.6 (M+H).

Ejemplo 35

Síntesis del compuesto del ejemplo 35:



5 Intermedio 29. Una mezcla de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoico (136.5 mg), HATU (153.3 mg), DIEA (71 μ L) en DCM (10 mL) se agitó a t.a., durante 30 min. Una solución del intermedio 1 (500 mg, R₁ = CH₂Ph) en DCM (2 mL) y la reacción se agitó a t.a., durante 2 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el intermedio 29 en bruto se secó a alto vacío y luego se usó directamente en la siguiente etapa.

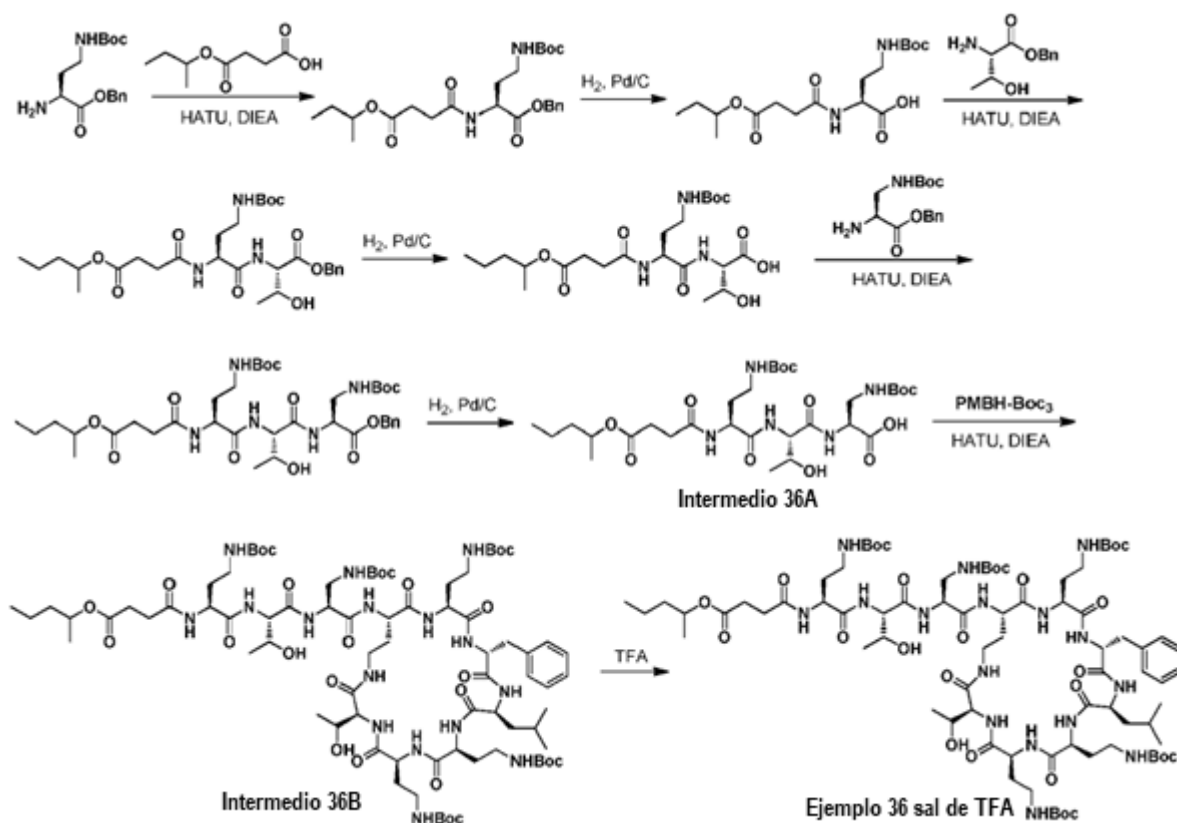
Intermedio 30. Una mezcla del intermedio 29 y Pd/C al 10 % (234.8 mg) en MeOH (8 mL) se hidrogenó (1 Torr) a t.a., durante 4 h, luego se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM y luego con MeOH al 1-12 % en DCM para proporcionar el intermedio 30 como un sólido de color amarillo claro.

10 Intermedio 35A. La síntesis del intermedio 35A se realizó como se describe para la síntesis del intermedio 30A en la síntesis del compuesto del ejemplo 30, excepto que se usó ácido 3-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)propanoico en lugar de ácido 2-(dibutoxifosforil)acético y usando el intermedio 30 en lugar del intermedio 7.

15 El compuesto del ejemplo 35. La síntesis del compuesto del ejemplo 35 (sal de HCl) se realizó como se describe para la síntesis del compuesto del ejemplo 30, excepto que se usó el intermedio 35A en lugar del intermedio 30A para producir el compuesto del ejemplo 35 como un sólido de color blanco. RMN: 7.32-7.24 (m, 3 H); 7.16 (d, J 6.8 Hz, 2 H); 4.52-4.44 (m, 3 H); 4.32-4.11 (m, 10 H); 3.46 (dd, J 13.6, 5.6 Hz, 1 H); 3.28-2.62 (m, 16 H); 2.25-1.80 (m, 11 H); 1.48-1.26 (m, 4 H); 1.14 (t, J 6.4 Hz, 6 H); 1.04 (s, 6 H); 0.72-0.60 (m, 10 H). MS (m/z): 1219.5 (M+H).

Ejemplo 36

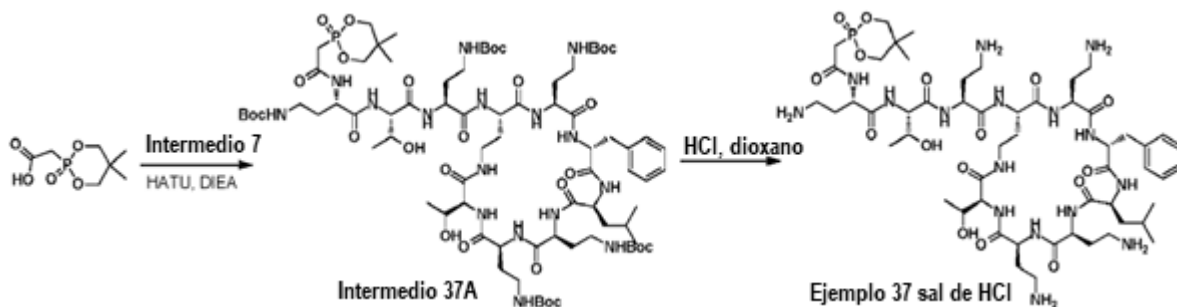
Síntesis del compuesto del ejemplo 36:



El compuesto del ejemplo 36. El compuesto del ejemplo 36 (sal de TFA) se prepara de manera análoga a los procedimientos del compuesto del ejemplo 18, excepto que se usa el intermedio 36A en lugar de ácido 4-oxo-4-(pentan-2-iloxi)butanoico, y se usa tris-Boc heptapéptido de polimixina B (PMBH-Boc₃; preparado de manera análoga a Synthesis, 2015, pp. 2088-2092) en lugar del intermedio 7 (y con las mismas etapas estándar de acoplamiento de amida (HATU, DIEA) y desprotección de éster bencilico (hidrogenación sobre Pd/C) usadas para preparar el intermedio 36A). La desprotección final (TFA) y la purificación por HPLC del compuesto del ejemplo 36 (sal de TFA) se realizan tal como se describe para la síntesis del compuesto del ejemplo 18 (sal de TFA).

Ejemplo 37

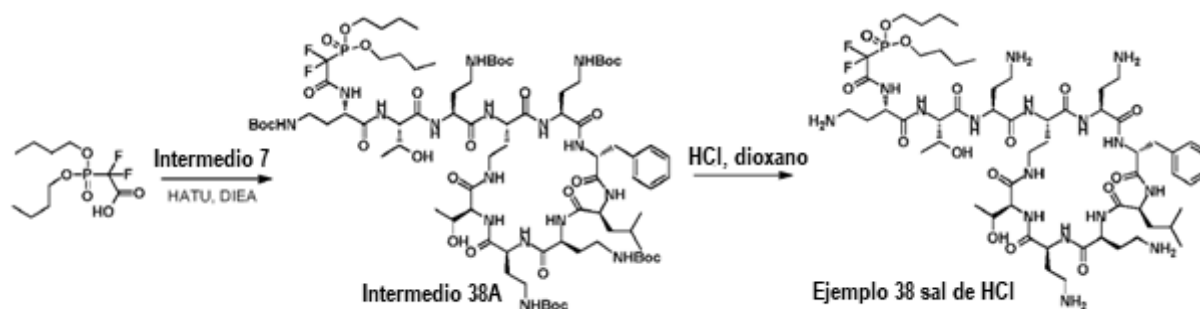
10 Síntesis del compuesto del ejemplo 37



El compuesto del ejemplo 37. El compuesto del ejemplo 37 (sal de HCl) se preparó según el procedimiento del compuesto del ejemplo 30 del intermedio 7, excepto que se usó ácido 2-(5,5-dimetil-2-oxido-1,3,2-dioxafosfin-2-ilo)acético (preparado como se describe en el documento WO2014/62411) en lugar de ácido 2-(dibutoxifosforil)acético. RMN: 7.36-7.27 (m, 3H); 7.22 (d, J 6.8 Hz, 2H); 4.55-4.40 (m, 4H); 4.30 (d, J 4.4 Hz, 1H); 4.27-4.07 (m, 11H); 3.33-3.26 (m, 1H); 3.14-2.97 (m, 12H); 2.86-2.69 (m, 2H); 2.23-2.12 (m, 6H); 2.09-1.80 (m, 7H); 1.46-1.31 (m, 2H); 1.15 (t, J 7.2 Hz, 6H); 1.11 (s, 3H); 0.91 (s, 3H); 0.79-0.74 (m, 1H); 0.71 (s, 3H); 0.64 (d, J 4.8 Hz, 3H). MS (m/z): 1253.6 (M+H).

Ejemplo 38

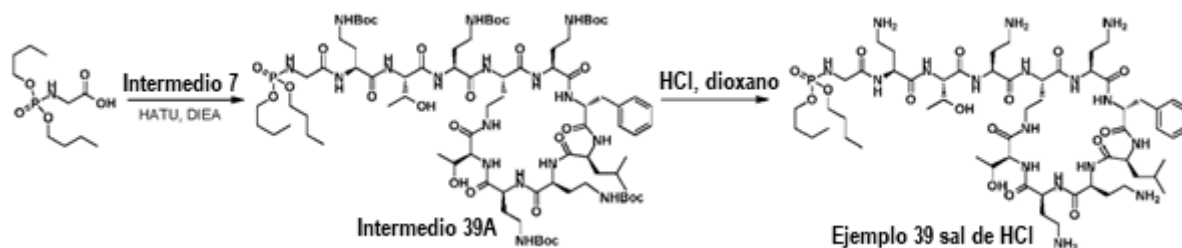
20 Síntesis del compuesto del ejemplo 38:



5 El compuesto del ejemplo 38. El compuesto del ejemplo 38 se preparó según el procedimiento del compuesto del ejemplo 30 del intermedio 7, excepto que se usó ácido 2-(dibutoxifosforil)-2,2-difluoroacético (preparado de manera análoga a J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, vol 8, pp. 1051 - 1056) en lugar de ácido 2-(dibutoxifosforil)acético. MS (m/z): 1333.4 (M+H).

Ejemplo 39

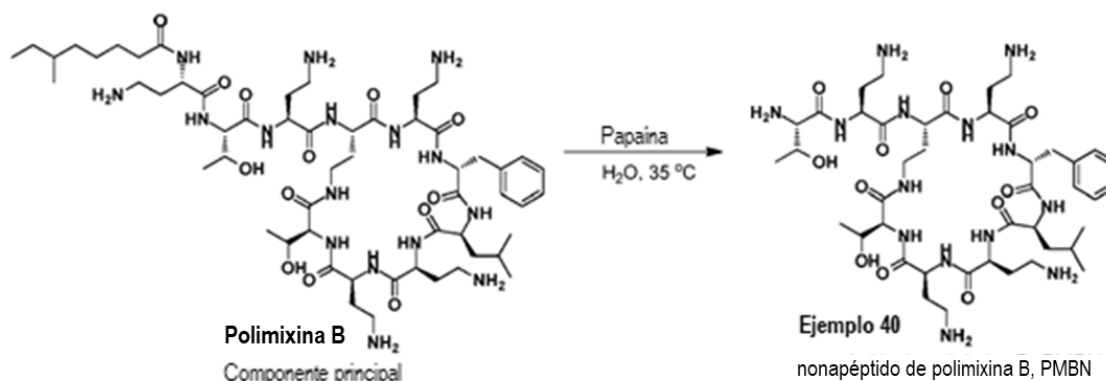
Síntesis del compuesto del ejemplo 39:



10 El compuesto del ejemplo 39. El compuesto del ejemplo 39 (sal de HCl) se sintetizó según el procedimiento para la síntesis del compuesto del ejemplo 30, excepto que se usó ácido 2-((dibutoxifosforil)amino)acético (preparado de manera análoga a Org. Lett., 2005, vol. 7, pp. 4781-4784) en lugar de ácido 2-(dibutoxifosforil)acético. MS (m/z): 1312.6 (M+H).

Ejemplo de referencia 40

Síntesis del compuesto del ejemplo 40:

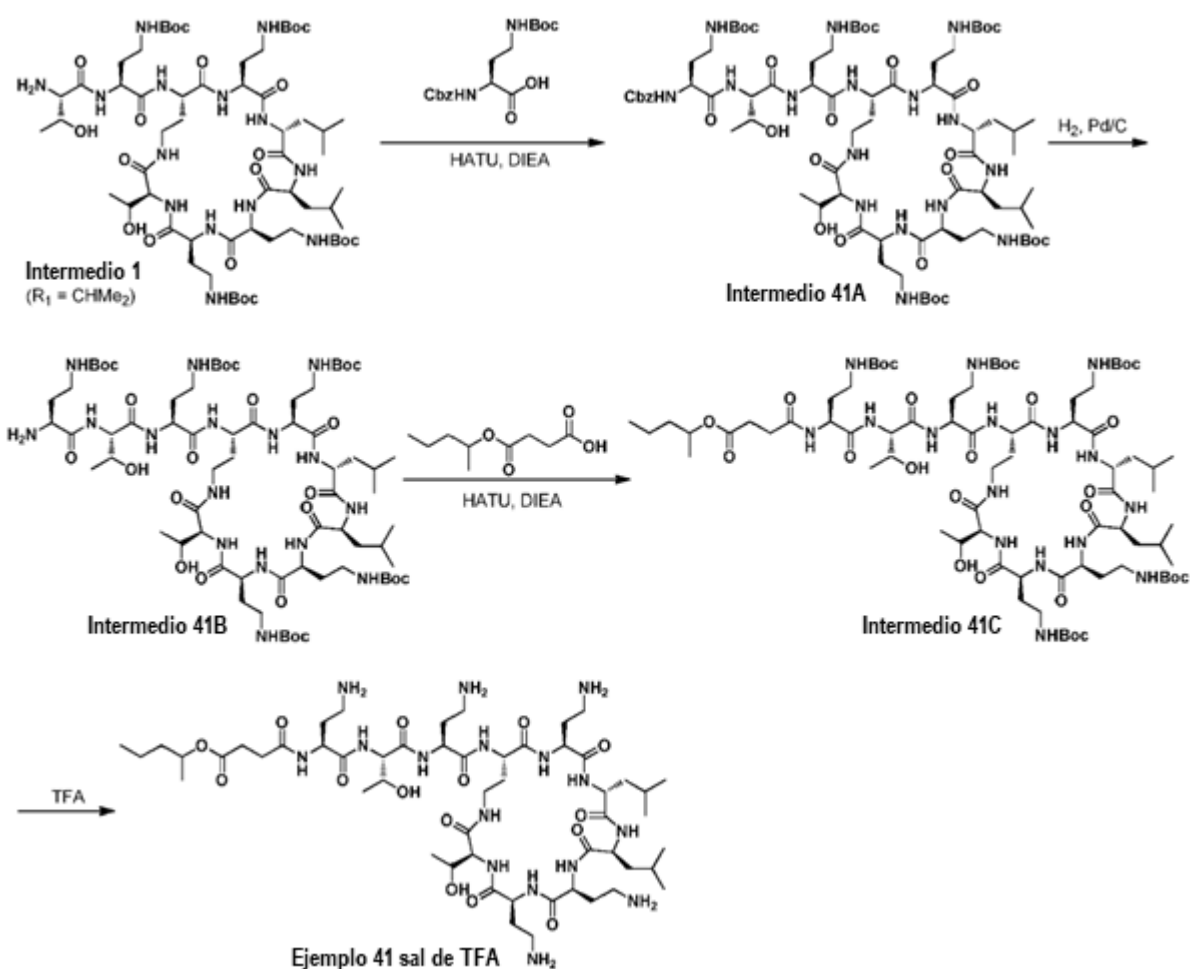


15

Compuesto de Referencia del ejemplo 40. El compuesto del ejemplo 40 (sal de HCl) se preparó según la publicación Tetrahedron Lett. 2007, vol. 48, pp. 2003-2005 y se purificó por HPLC. MS (m/z): 482.2 (M+2H).

Ejemplo 41.

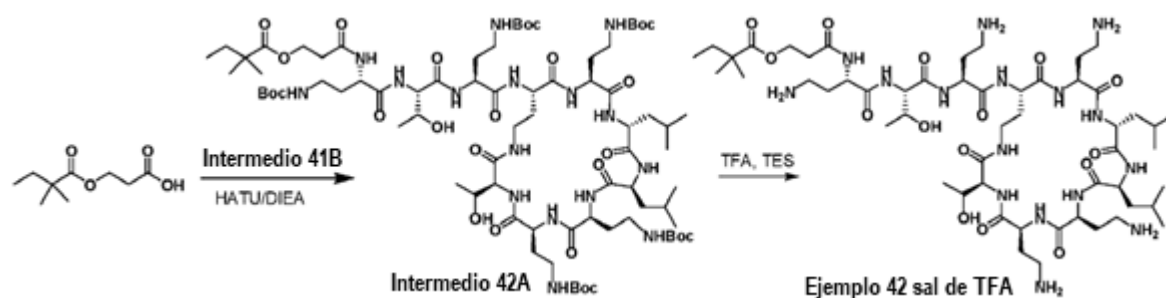
Síntesis del compuesto del ejemplo 41:



El compuesto del ejemplo 41. El compuesto del ejemplo 41 (sal de TFA) se prepara de manera análoga a los procedimientos para la síntesis del compuesto del ejemplo 7, excepto que se usa el intermedio 1 ($R_1 = \text{CHMe}_2$); hecho de manera análoga al documento WO 2015/0031602) en lugar del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$).

5 Ejemplo 42.

Síntesis del compuesto del ejemplo 42:

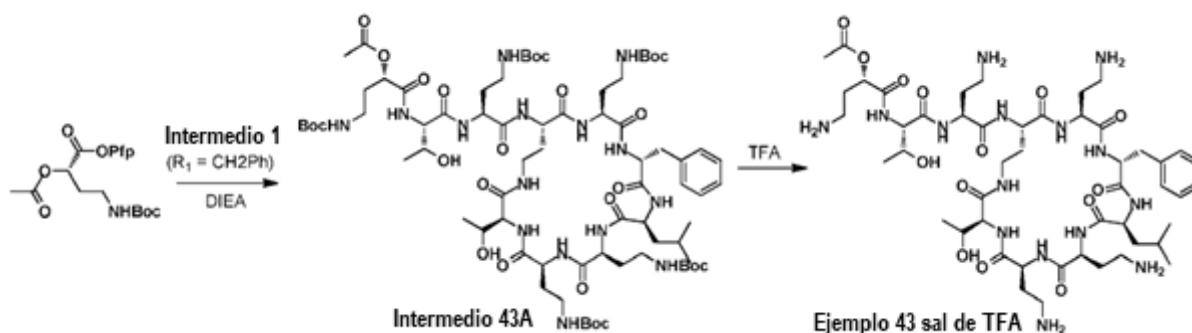


El compuesto del ejemplo 42. El compuesto del ejemplo 42 (sal de TFA) se prepara de manera análoga a los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto del ejemplo 12, excepto que se usa el intermedio 41B en lugar del intermedio 7.

10

Ejemplo 43.

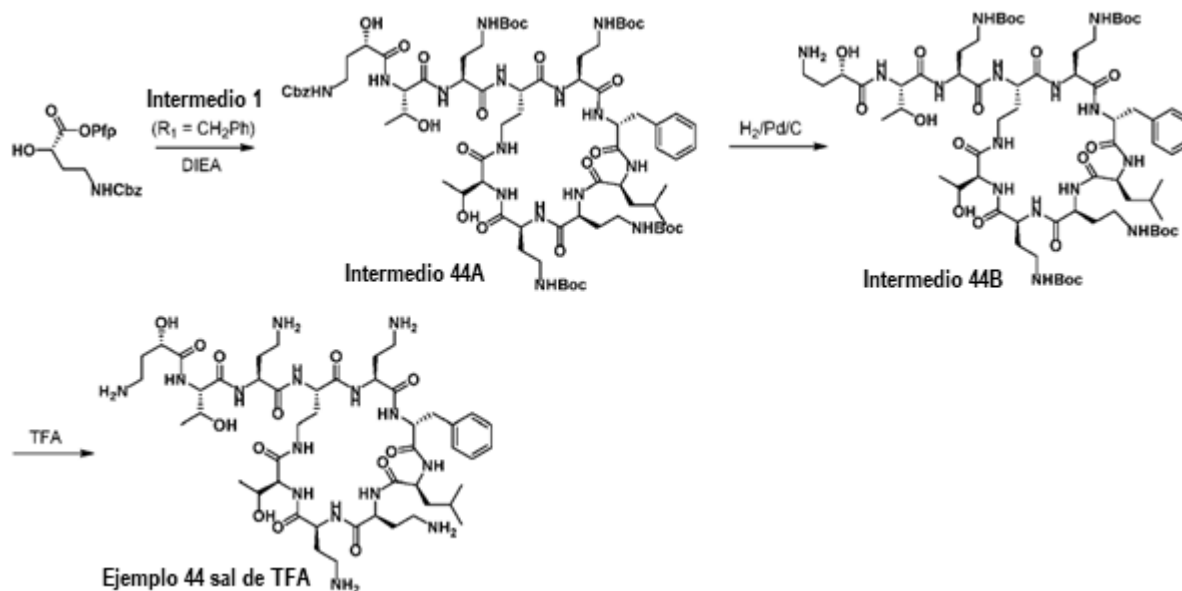
Síntesis del compuesto del ejemplo 43:



El compuesto del ejemplo 43. El compuesto del ejemplo 43 (sal de TFA) se preparó según el procedimiento de síntesis del compuesto del ejemplo 1 a partir del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) excepto el uso de (S)-pentafluorofenil 2-acetoxi-4-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoato en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo. MS (m/z): 1106.5 (M+H).

Ejemplo 44.

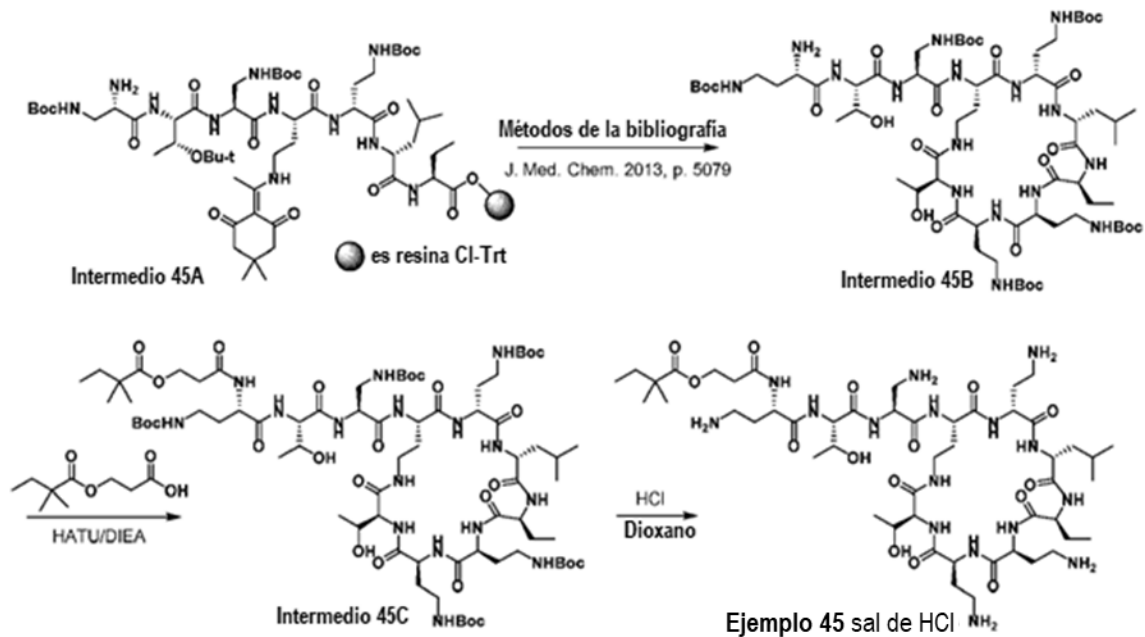
Síntesis del compuesto del ejemplo 44



El compuesto del ejemplo 44. El compuesto del ejemplo 44 (sal de TFA) se preparó de manera análoga al procedimiento para la síntesis del compuesto del ejemplo 1 a partir del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$), excepto el uso de 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-hidroxibutanoato de (S)-pentafluorofenilo en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo. MS (m/z): 532.9 (M+2H).

Ejemplo 45.

Síntesis del compuesto del ejemplo 45:



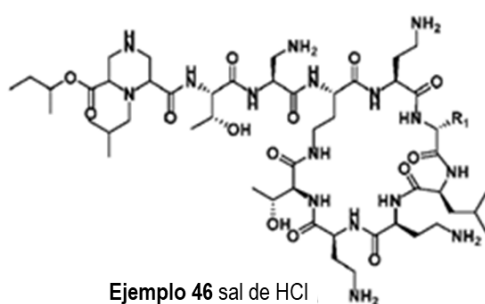
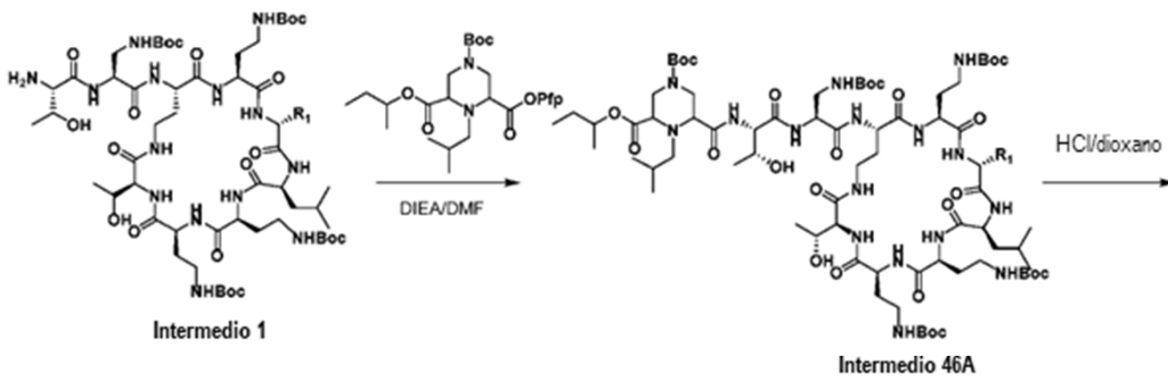
Intermedio 45B. El intermedio 45B se prepara de manera análoga a los métodos descritos por Magee et al. en J. Med. Chem. 2013, vol. 56, p. 5079.

5 Intermedio 45C. El intermedio 45C se prepara a partir del intermedio 45B de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 12.

El compuesto del ejemplo 45. La síntesis del compuesto del ejemplo 45 (sal de HCl) se realiza tal como se describe para la etapa final en la síntesis del compuesto del ejemplo 12, y se realiza la etapa final usando HCl en dioxano en lugar de TFA en DCM.

Ejemplo 46.

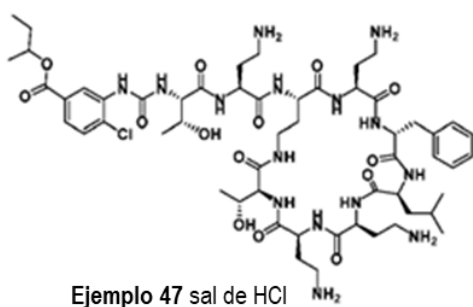
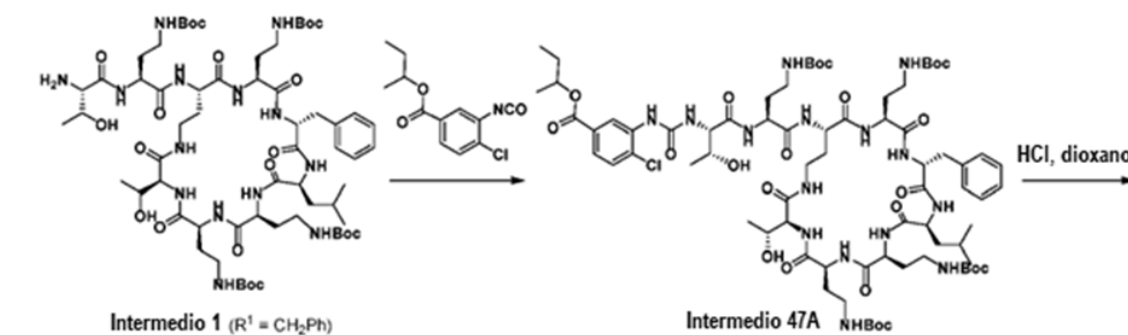
10 Síntesis del compuesto del ejemplo 46:



El compuesto del ejemplo 46. El compuesto del ejemplo 46 (sal de HCl) se prepara según el procedimiento de síntesis del compuesto del ejemplo 1 a partir del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) excepto el uso de ácido (2S)-6-(sec-butoxycarbonyl)-4-(tert-butoxycarbonyl)-1-isobutylpiperazina-2-carboxílico con HATU y DIEA en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo), y realizando la etapa final usando HCl en dioxano en lugar de TFA en DCM.

Ejemplo 47.

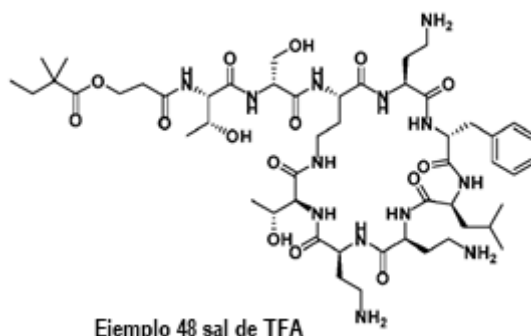
Síntesis del compuesto del ejemplo 47:



El compuesto del ejemplo 47. El compuesto del ejemplo 47 (sal de HCl) se prepara de manera análoga a la primera etapa del procedimiento para la síntesis del compuesto del ejemplo 1 a partir del intermedio 1 ($R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$), excepto el uso de 4-cloro-3-isocianatobenzoato de sec-butilo en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo, y realizando la etapa final usando HCl en dioxano en lugar de TFA en DCM.

5 Ejemplo 48.

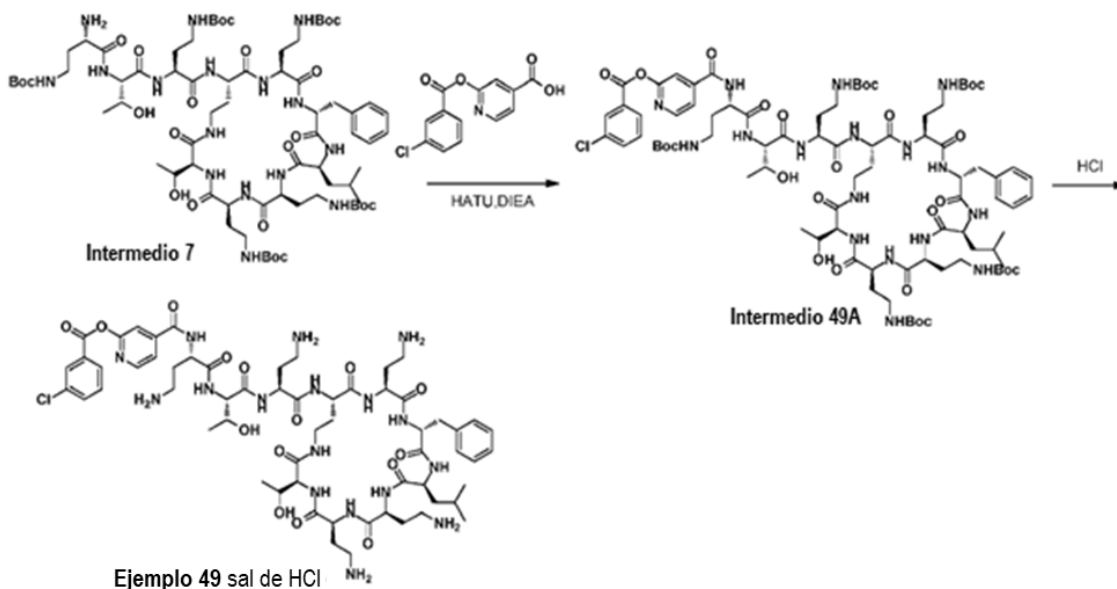
Estructura del compuesto del ejemplo 48:



10 El compuesto del ejemplo 48. El compuesto del ejemplo 48 (sal de TFA) se prepara de forma análoga al procedimiento de síntesis del compuesto NAB739 según la ref. de US 2008/0287345, excepto que se usa ácido 3-((2,2-dimetilbutanoil)oxi)propanoico con HATU y DIEA para acilar el residuo de aminoácido L-treonina terminal, y se realiza la etapa de desprotección final (TFA, TES) tal como se describe para la síntesis del compuesto del ejemplo 12.

Ejemplo 49.

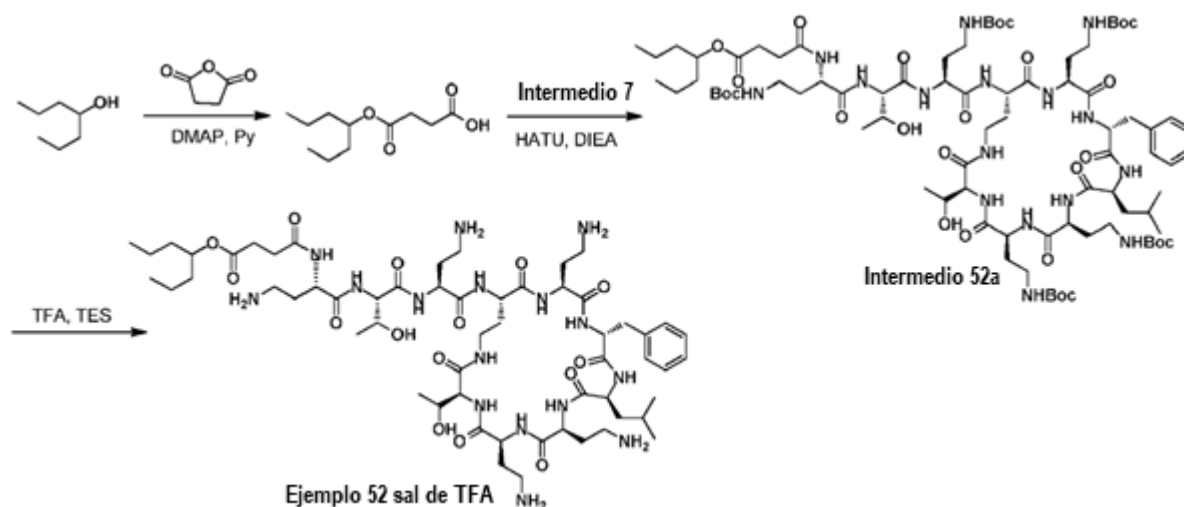
Síntesis del compuesto del ejemplo 49:



15 El compuesto del ejemplo 49. El compuesto del ejemplo 49 (sal de HCl) se prepara de forma análoga al procedimiento del ejemplo 7 a partir del intermedio 7 usando ácido 2-((3-clorobenzoyl)oxi)isonicotínico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico, y realizando la etapa final usando HCl en dioxano en lugar de TFA en DCM.

Ejemplo 50.

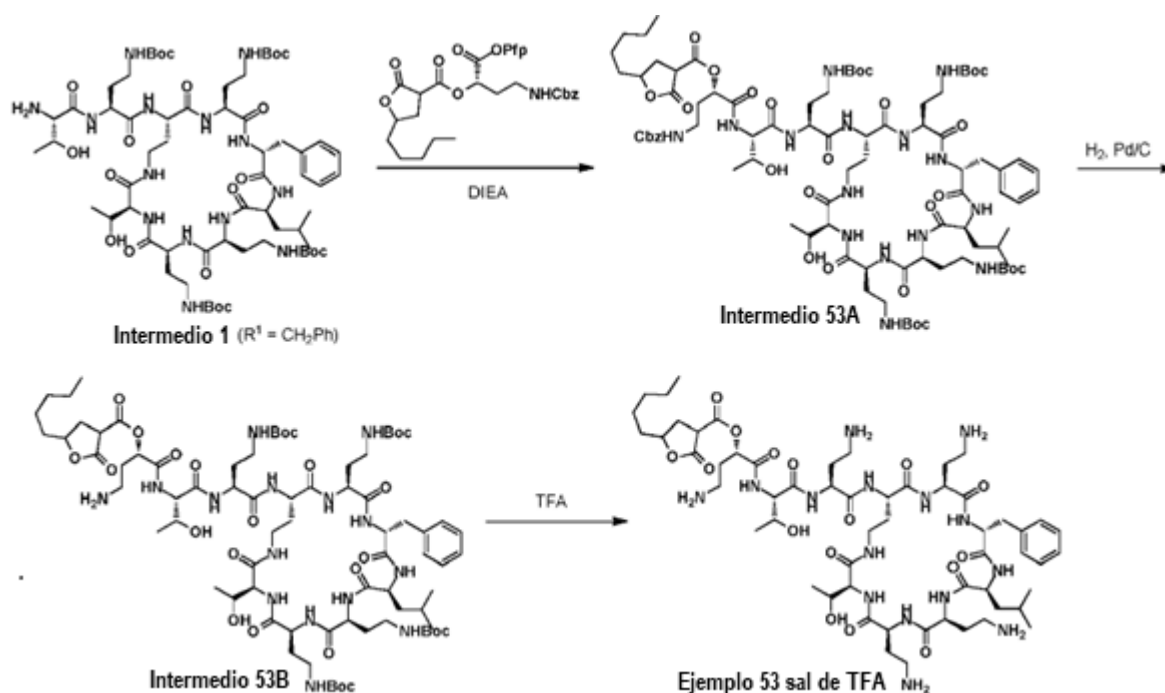
Síntesis del compuesto del ejemplo 50:



El compuesto del ejemplo 52. El compuesto del ejemplo 52 (sal de TFA) se prepara tal como se describe para la síntesis del compuesto del ejemplo 18 (sal de TFA), excepto que se usa heptan-4-ol en lugar de pentan-2-ol.

Ejemplo 53.

5 Síntesis del compuesto del ejemplo 53:

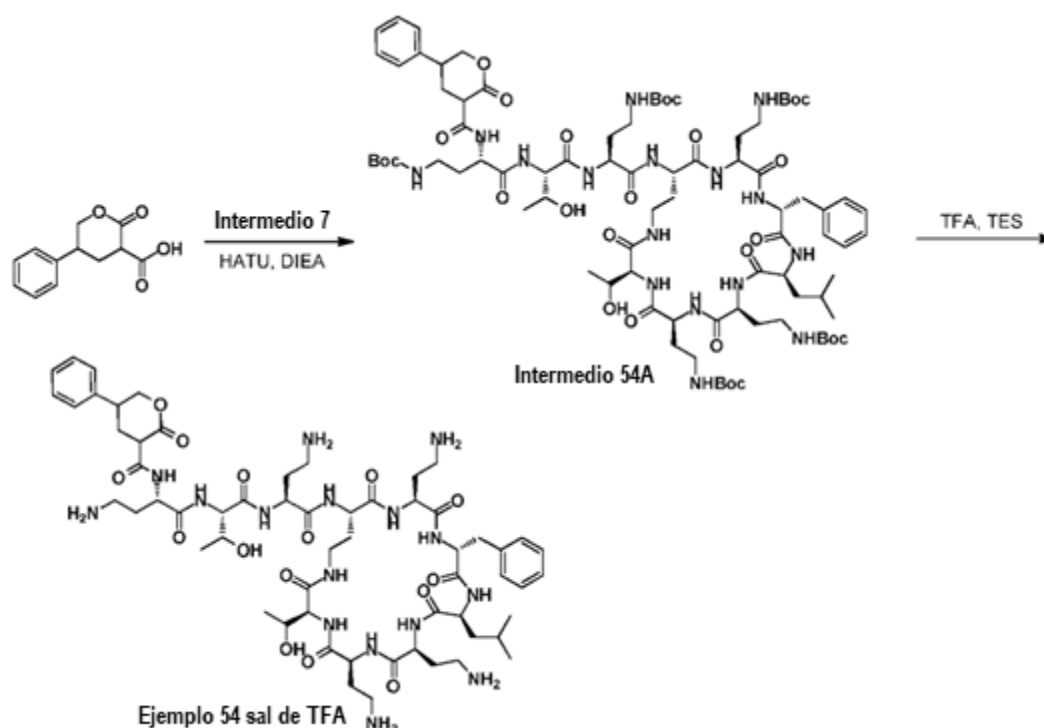


El compuesto del ejemplo 53. El compuesto del ejemplo 53 (sal de TFA) se prepara tal como se describe para la síntesis del compuesto del ejemplo 1 (sal de TFA), excepto que se usa carboxilato de (S)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-oxo-2-oxo-5-pentiltetrahidrofurano-3-1-(perfluorofenoxi)butan-2-ilo en lugar de octanoato de ((S)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-1-(pentafluorofenoxi)butan-2-ilo usado en la síntesis del compuesto del ejemplo 1.

10

Ejemplo 54.

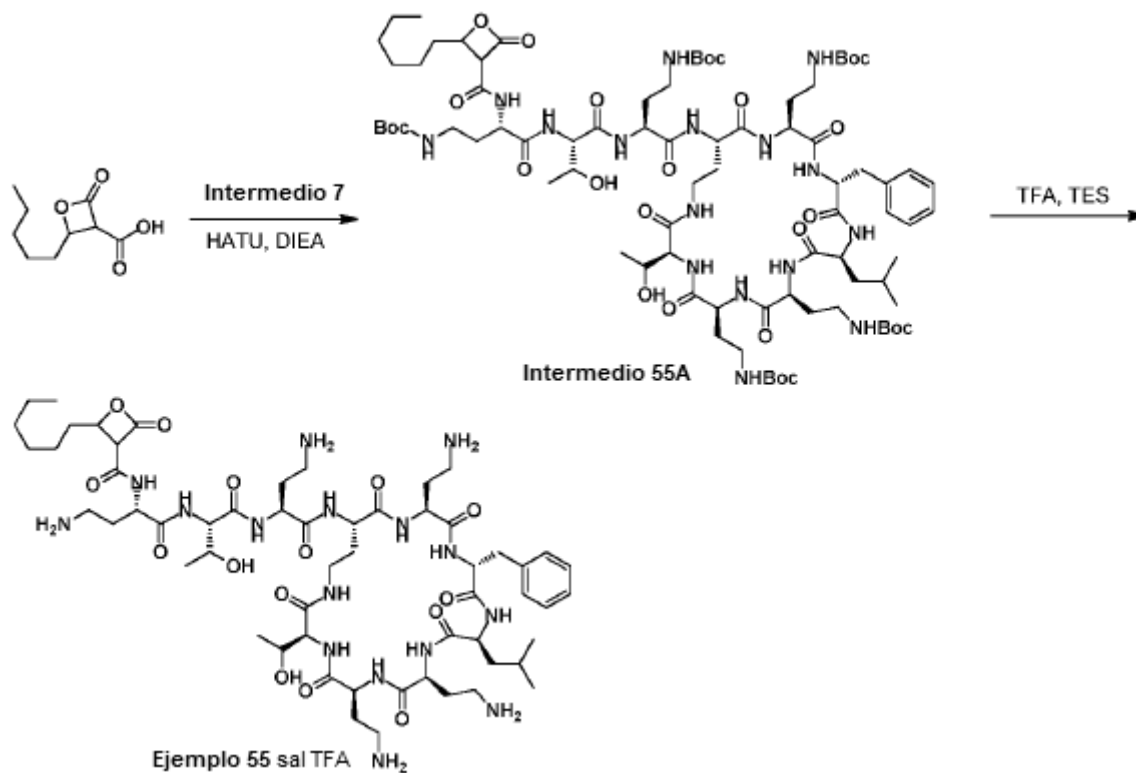
Síntesis del compuesto del ejemplo 54:



El compuesto del ejemplo 54. El compuesto del ejemplo 54 (sal de TFA) se prepara de manera análoga a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 18, excepto que se usa ácido 2-oxo-5-feniltetrahydro-2H-piran-3-carboxílico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico usado en la síntesis del compuesto del ejemplo 18.

5 Ejemplo 55.

Síntesis del compuesto del ejemplo 55:



El compuesto del ejemplo 55. El compuesto del ejemplo 54 (sal de TFA) se preparó de manera análoga a partir del intermedio 7 tal como se describe para el compuesto del ejemplo 18, excepto que se usó ácido 2-oxo-4-pentiloxetano-3-carboxílico en lugar de ácido 4-butoxi-4-oxobutanoico usado en la síntesis del compuesto del ejemplo 18.

Utilidad y Pruebas

5 Los compuestos proporcionados en este documento exhiben una potente actividad contra una variedad de microorganismos Gram-negativos. De acuerdo con lo anterior, los compuestos proporcionados en este documento tienen una amplia actividad antibacteriana. De este modo, los compuestos proporcionados en este documento son agentes antimicrobianos útiles y pueden ser efectivos contra una serie de patógenos humanos y veterinarios, incluidos los microorganismos Gram-negativos tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*,
10 *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, así como microorganismos anaerobios seleccionados tales como especies de bacteroides y clostridios, e incluyendo ciertas especies resistentes a la polimixina B y la colistina.

En ciertos ejemplos, ciertos compuestos de polimixina provistos en este documento poseen una combinación particular de propiedades únicas específicas para calificar como un fármaco blando, que incluye:

- a) actividad o potencia antibacteriana intrínseca (de su propia molécula) (determinada in vitro);
- 15 b) eficacia antibacteriana útil en mamíferos (determinada in vivo, en un modelo de mamífero);
- c) someterse a una descomposición in vivo de la molécula de fármaco blando en metabolitos menos tóxicos, para evitar la acumulación del compuesto intacto en el tejido renal que potencialmente resulta en nefrotoxicidad (determinada, por ejemplo, en pruebas de estabilidad de plasma que simulan en condiciones vivo);
- d) dicha descomposición del fármaco blando debe ocurrir a una tasa óptimamente lenta (para permitir la acción antibacteriana del fármaco blando intacto antes de su descomposición);
- 20 e) dicha descomposición del fármaco blando no debe ocurrir demasiado lentamente (dado que la persistencia del fármaco in vivo daría como resultado la acumulación de la molécula intacta en los riñones, con el potencial de inducir la lesión renal);
- f) nefrotoxicidad reducida en mamíferos (determinada, por ejemplo, con ensayos de biomarcadores de nefrotoxicidad de lesión renal).
- 25

En algunos ejemplos, el propio fármaco blando de polimixina (en su estado molecular intacto) es menos tóxico para las células renales, en comparación con los fármacos de polimixina actuales, la polimixina B y la colistina.

Un experto en las técnicas farmacéuticas apreciaría fácilmente que los requisitos para un fármaco blando superan los parámetros ya rígidos de un fármaco normal. Debido a estos requisitos, no todos los compuestos de polimixina son polimixinas de fármacos blandos.

Adicionalmente, es muy deseable mejorar la eficacia de las nuevas polimixinas contra ciertas infecciones Gram-negativas en comparación con la polimixina B o la colistina. Las infecciones pulmonares por neumonía no se abordan adecuadamente con la mayoría de los fármacos actuales, incluida la polimixina B y la colistina, y en la actualidad conducen a una mortalidad de pacientes inaceptablemente alta.

35 La actividad in vitro de los compuestos proporcionados en este documento puede evaluarse mediante procedimientos de prueba estándar, como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (MIC, µg/mL), tal como se describe en "Métodos para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por dilución para bacterias que crecen aeróbicamente; Approved Standard-Ninth Edition", publicado en 2012 por the Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA. De este modo, las colonias bacterianas cultivadas durante la noche en una placa de agar Mueller-Hinton se seleccionaron y se suspendieron en solución salina estéril hasta una turbidez de aproximadamente 80 % de transmitancia, medida por un espectrofotómetro. La suspensión se diluyó 200 veces con caldo Mueller-Hinton ajustado en cationes para que sirviera como inóculo para la prueba. Se realizaron diluciones en serie dobles del compuesto de prueba en una placa maestra de 96 pocillos para llegar a la concentración deseada. Se transfirieron muestras de 10 microlitros de cada pocillo de la placa maestra a los pocillos respectivos de la placa de ensayo de 96 pocillos. Se introdujo inóculo bacteriano (90 microlitros) en cada pocillo de la placa de ensayo. La placa de ensayo se colocó en la incubadora a 35 °C, durante aproximadamente 24 h (sin agitación), seguido de la determinación de la MIC. Los valores de MIC se determinaron en base a la presencia o ausencia de crecimiento bacteriano en los pocillos a la concentración de agente de prueba dada. El valor MIC se define como la concentración más baja del antibiótico de prueba que previene el crecimiento bacteriano visible. Un valor MIC más bajo indica una actividad antibacteriana más alta, y un
50 valor MIC más alto indica una actividad antibacteriana inferior.

La actividad útil de los compuestos de ejemplo descritos en este documento contra patógenos Gram-negativos *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, o *Klebsiella pneumoniae* se ilustra con los datos MIC de la tabla 1.

Tabla 1. Actividad antibacteriana (MIC) frente a bacterias Gram-negativas representativas.

EJEMPLOS	<i>P. aeruginosa</i> PAE 1001 µg/mL	<i>E. coli</i> WECO 1003 µg/mL	<i>K. pneumoniae</i> KPN1004 µg/mL
Polimixina B	2-4 ^a	2-4 ^a	2-4 ^a
Ejemplo de referencia 1 ^b	8	4	2
Ejemplo 2	4	8	2
Ejemplo 3	4	4	4
Ejemplo 7	4	4	2
Ejemplo 12	4	2	2
Ejemplo 16	1	1	2
Ejemplo 17	4	2	2
Ejemplo 18	2	2	4
Ejemplo 19	4	>32	>32
Ejemplo 20	8	8	8
Ejemplo 21	4	4	4
Ejemplo 22	4	2	4
Ejemplo 23	4	4	2
Ejemplo 24	4	4	4
Ejemplo 25	4	2	2
Ejemplo 28	4	4	2
Ejemplo 30	2	2	4
Ejemplo 31	8	8	8
Ejemplo 32	8	8	8
Ejemplo 33	8	8	8
Ejemplo 34	4	4	4
Ejemplo 35	4	1	4
Ejemplo de referencia 40 ^c	>32	>32	>32
Ejemplo 43	8	8	>32
Ejemplo 44	>32	>32	>32

^aIntervalo MIC de varias pruebas independientes. ^bAnálogo de referencia del compuesto D93 del documento WO 2015/135976, ausente solo la sustitución distal de 6-Me (véase la figura 2). ^cNonapéptido de polimixina B.

Como aclaran los datos de la tabla 1, los compuestos representativos son altamente activos contra patógenos Gram-negativos.

5 Es importante destacar que la alta potencia de ciertos compuestos descritos en este documento que incorporan un grupo polar o metabólica o químicamente lábil en R² (en lugar de la cadena alifática de alquilo de las polimixinas comunes), tales como en los compuestos de los ejemplos 12, 18, 21-25, 28, 34 es inesperado. De hecho, la relación estructura-actividad establecida (SAR) ha creado una expectativa de que las cadenas laterales altamente lipofílicas (R²) son necesarias para una buena actividad antibacteriana (según lo revisado, por ejemplo, por Velkov et al. en J. Med. Chem., 2010, vol. 53, pp. 1898-1916). De este modo, como máximo, los compuestos que incorporan un grupo polar (por ejemplo, éster) en el R² Se esperaría que su cadena lateral fuera significativamente menos activa que la polimixina B, y ciertamente no poseyera una actividad antibacteriana igual a la actividad antibacteriana de PMB revelada en las pruebas anteriores.

También es sorprendente la alta actividad del compuesto del ejemplo 30, que se cree que es el primer derivado de fosfonato de polimixina (que incorpora una cadena lateral de fosfonato de bisalquilo), y la actividad del compuesto

monofosfónico del ejemplo 33 (que incorpora un grupo ácido desfavorecido por SAR), que es solo aproximadamente 2 veces menos activo que el comparador de polimixina B.

De forma importante, para los fármacos blandos de polimixina de los ejemplos 18, 12 y 17, los metabolitos previstos representados por los compuestos de los ejemplos 19, 20 y 44, respectivamente, exhiben todos una actividad significativamente reducida. De este modo, los compuestos de los ejemplos 19 y 20 son al menos 2-4 veces menos activos que los fármacos blandos originales de los ejemplos 18 y 12, respectivamente. Por ejemplo, el metabolito predicho del fármaco blando del ejemplo 18, a saber, el compuesto del ejemplo 19, es esencialmente inactivo contra dos patógenos Gram-negativos en la prueba (Tabla 1; para la relación estructural de los fármacos blandos de los ejemplos 12 y 18 con los metabolitos respectivos de los mismos, ejemplos 20 y 19, véase la figura 1 a continuación), y el metabolito esperado del compuesto del ejemplo 17, el compuesto del ejemplo 44, es igualmente inactivo.

De acuerdo con la relación estructura-toxicidad establecida para la clase de polimixina, se espera que estos compuestos de metabolitos con potencia antibacteriana reducida posean una nefrotoxicidad reducida (véase, por ejemplo, Velkov et al. en J. Med. Chem., 2010, vol. 53, pp. 1898-1916). De hecho, esto es bien conocido para el compuesto de referencia del ejemplo 40 (véase, la tabla 1), nonapéptido de polimixina B (PMBN) que carece de la cadena de acilo lipofílica terminal.

Por lo tanto, un experto en la técnica de la polimixina esperaría que, de manera similar al ejemplo 40, los compuestos de los ejemplos 19, 20 y 44 serían igualmente menos nefrotóxicos que el fármaco PMB y se esperaría que tuvieran una nefrotoxicidad baja similar a la de PMBN (Ejemplo 25) baja nefrotoxicidad, una vez formado in vivo a partir de una descomposición de los respectivos fármacos blandos. Por ejemplo, se espera que los compuestos de los ejemplos 19 y 20 se formen a través de la hidrólisis mediada por esterasa del fármaco blando de los ejemplos 18 y 12, respectivamente; o el compuesto del ejemplo 44 formado a través de la hidrólisis enzimática similar del éster de fármaco blando del ejemplo 17.

Para demostrar la eficacia in vivo de los compuestos descritos en este documento, Se han empleado modelos de ratón con septicemia por *E. coli*, infección del muslo por *P. aeruginosa*, e infección pulmonar por *P. aeruginosa* (neumonía), con administración ya sea intravenosa (IV) o subcutánea (SC) de los compuestos de prueba, como se describe en Current Protocols in Pharmacology, 2005, 13A.4.1-13A.4.13, John Wiley & Sons, Inc. En el modelo de septicemia por *E. coli*, la eficacia antibacteriana se determina como ED₅₀ (mg/kg), o dosis eficaz del fármaco a la que sobrevive el 50 % de los animales infectados en el estudio. Un valor de ED₅₀ más bajo indica una mayor eficacia terapéutica del fármaco. El número de animales supervivientes (del número total de animales infectados usados en una dosis de fármaco determinada) es otro indicador de la eficacia. De este modo, un mayor número de mamíferos supervivientes es indicativo de una eficacia terapéutica superior del compuesto de prueba. En modelos de infección de muslo y pulmón, una mayor reducción en las unidades formadoras de colonias bacterianas (CFU) indica un efecto terapéutico beneficioso más fuerte (más erradicación bacteriana), mientras que una reducción más baja de CFU o un aumento en el valor de CFU indica un efecto menor (menos erradicación bacteriana), o una ausencia del efecto terapéutico.

Los datos de eficacia para compuestos representativos de esta invención se ilustran en las tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2. Eficacia en modelos de ratón representativos de infecciones sistémicas y del tejido del muslo, junto con el control de polimixina B (PMB).

EJEMPLOS	Modelo sistémico <i>E. coli</i> , dosificación IV ED ₅₀ , mg/kg	Modelo de muslo <i>P. aeruginosa</i> , dosificación IV ΔlogCFU ^a a 5 mg/kg
Polimixina B (PMB)	4-7	-1.49 a -3.33
Ejemplo de referencia 1 ^b	NT	-1.92 (PMB: -3.12) ^c
Ejemplo 7	NT	-0.50 (PMB: -3.33) ^c
Ejemplo 12	2.5 (3/6 a 5 mg/kg) ^d PMB: 4.6 (2/6 a 5 mg/kg) ^d	-1.44 (PMB: -1.49) ^c
Ejemplo 16	NT	-2.94 (PMB: -3.12) ^c
Ejemplo 17	NT	-3.38 (PMB: -3.33) ^c
Ejemplo 18	7.5 (3/6 a 5 mg/kg) ^d PMB: 4.6 (2/6 a 5 mg/kg) ^d	-1.29 (PMB: -1.49) ^c
Ejemplo 19 ^e (metabolito previsto)	NT	-0.14 (PMB: -1.49) ^c
Ejemplo 20 ^f (metabolito previsto)	>7 (0/6 a 5 mg/kg) ^d PMB: 3.9 (5/6 a 5 mg/kg) ^d	NT
Ejemplo XY	NT	-2.95 (PMB: -3.33) ^c

EJEMPLOS	Modelo sistémico <i>E. coli</i> , dosificación IV ED ₅₀ , mg/kg	Modelo de muslo <i>P. aeruginosa</i> , dosificación IV ΔlogCFU ^a a 5 mg/kg
Ejemplo YZ	3.7 (4/6 a 5 mg/kg) ^d PMB: 2.5 (3/6 a 5 mg/kg) ^d	NT

^aCambio en el recuento de unidades formadoras de colonias bacterianas (CFU) a las 12 h, en comparación con el grupo de control sin tratamiento. Una reducción más grande significa una erradicación bacteriana más fuerte por parte del compuesto de prueba. ^bReferencia análoga del ejemplo D93 de la PCT WO 2015/135976, ausencia de sustitución de 5-Me-heptilo distal (véase, la figura 2). ^cDatos para el comparador de PMB en una prueba en paralelo. ^dEntre paréntesis se muestra el número (A) de animales supervivientes del total (B) de ratones en cada grupo, presentado como la proporción A/B; una proporción A/B más grande indica un efecto terapéutico superior. ^eMetabolito del fármaco blando del ejemplo 18. ^fMetabolito del fármaco blando del ejemplo 12.

Como queda claro a partir de los datos (Tablas 2 y 3), las polimixinas de esta descripción poseen una excelente actividad antibacteriana cuando se administran a un mamífero infectado, y a niveles similares al comparador de polimixina B.

5 De forma importante, los metabolitos de los fármacos blandos de los ejemplos 18 y 12, a saber, los compuestos de los ejemplos 19 y 20, respectivamente, carecen de eficacia antibacteriana (Tabla 2). Por lo tanto, como se discutió anteriormente, estos metabolitos deberían ser menos nefrotóxicos que la PMB (como se confirma más adelante en la tabla 5 y la discusión en el mismo). Esta falta de eficacia diseñada intencionalmente es deseable para los metabolitos de las polimixinas de fármacos blandos divulgadas en este documento, porque las polimixinas se acumulan en el riñón, y la alta actividad antibacteriana de las polimixinas se asocia con una alta nefrotoxicidad de las mismas. De hecho, los compuestos de la técnica en la clase de estructuras de polimixina tienen un núcleo catiónico de carga múltiple en combinación con una cadena lateral lipofílica extendida que explica la capacidad de los compuestos para unirse a las membranas bacterianas para efectuar la ruptura de la pared celular y la acción antibacteriana, pero también para unirse a las células tubulares en el riñón para provocar la apoptosis (o muerte) de las nefronas. De este modo, estos datos validan adicionalmente los compuestos de los ejemplos 12 y 18 como fármacos blandos ilustrativos.

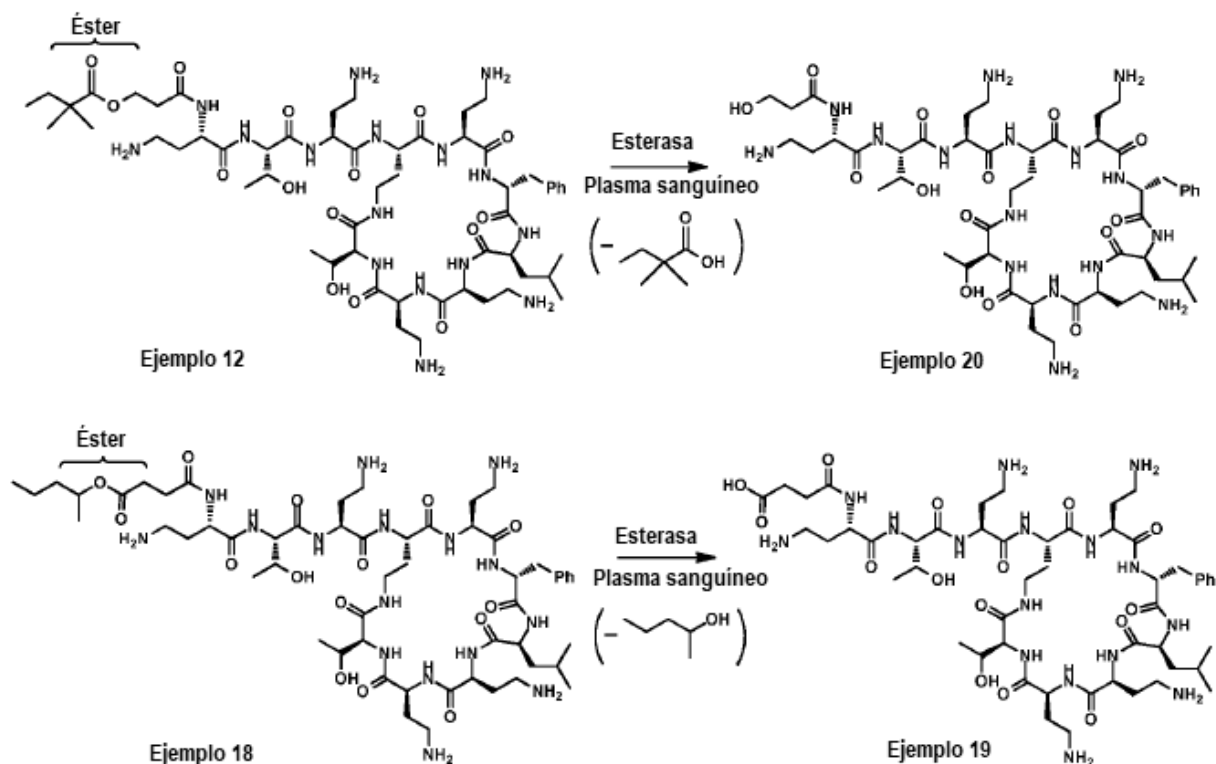
Los agentes de polimixina actuales colistina y polimixina B (PMB) generalmente son inadecuados para tratar la neumonía, lo que provocó esfuerzos de décadas para abordar este problema a través de formulaciones de fármacos especializados o sistemas de administración (tales como el aerosol de PMB, informado por Feeley et al. en N. Engl. J. Med., 1975, vol. 293, pp. 471-475; o aerosol de colistina, revisado por Wood en Expert Rev. Anti-infect. Ther., 2011, vol. 9, pp. 993). Completamente inesperado y bastante sorprendente, los compuestos de los ejemplos 12 y 18 exhiben una clara superioridad sobre el fármaco polimixina B en un modelo de ratón con infección pulmonar por *P. aeruginosa*. Esto se evidencia por la erradicación potenciada de colonias bacterianas en comparación con PMB, así como por la supervivencia animal mejorada para las polimixinas divulgadas en este documento (Tabla 3). Como es evidente a partir de los datos de prueba de la tabla 3, las nuevas polimixinas ilustradas en este documento tienen órdenes de magnitud más eficaces para la erradicación de las unidades formadoras de colonias bacterianas del patógeno que el fármaco de comparación que es la polimixina B. Esto supera con creces de aproximadamente 3 a 7 veces la mejora de eficacia sobre un régimen estándar de polimixina que normalmente se desearía (en línea con las recomendaciones para las dosificaciones elevadas de colistina citadas, por ejemplo, por Dalfino et al. en Clin. Inf. Dis. 2012, vol.54, pp. 1720-1726). Además, los compuestos descritos en este documento tienen el potencial de evitar la necesidad de sistemas de administración pulmonar costosos y especializados (tales como la administración en aerosol contemplada para las polimixinas actuales).

Tabla 3. Eficacia en el modelo de infección pulmonar por neumonía en ratón, junto con el control de polimixina B (PMB).

EJEMPLOS	Modelo de infección pulmonar por <i>P. aeruginosa</i> Dosificación SC	
	ΔlogCFU ^a a 10 mg/kg	Recuento relativo de CFU, frente a PMB
Polimixina B (PMB)	+2.61	1
Ejemplo 12	-2.15	1.7×10 ⁻⁵
Ejemplo 18	-2.70	4.8×10 ⁻⁶

^aCambio en el recuento de unidades formadoras de colonias bacterianas (CFU) a las 24 h, en comparación con el inóculo inicial (carga bacteriana) usado para inducir la infección. Una reducción mayor significa una erradicación bacteriana más intensa por parte del compuesto de prueba, y el aumento de los valores de CFU indica una eficacia baja o nula.

Como ya se ha dicho, para que un compuesto de polimixina actúe como un fármaco blando, su molécula debe descomponerse in vivo en un degradante menos activo (y, por tanto, menos tóxico) después de realizar su acción terapéutica, preferiblemente a través de un procedimiento metabólico, tal como la esterasa mediada hidrólisis. Este desglose metabólico de los compuestos de los ejemplos 12 y 18 se ilustra en la figura 1 a continuación.



5

Figura 1. Descomposición metabólica de los compuestos de fármacos blandos de los ejemplos 12 y 18 en los respectivos metabolitos, compuestos de los ejemplos 20 y 19.

La figura 1 muestra que el compuesto de éster del ejemplo 12 se metaboliza en un alcohol (el compuesto del ejemplo 20), mientras que el compuesto de éster "inverso" del ejemplo 18 se metaboliza en un ácido (el compuesto del ejemplo 19). Esto ocurre con la pérdida de una cadena lateral lipofílica necesaria para la actividad antibacteriana, pero también se sabe que contribuye a la nefrotoxicidad dentro de la clase de polimixina (como se informó para las polimixinas descritas anteriormente, tales como la polimixina B y la colistina).

10

Es ventajoso que un fármaco blando de polimixina se descomponga después de matar las bacterias, impidiendo de este modo la persistencia del fármaco intacto en el plasma sanguíneo y los tejidos, lo que conduciría a su acumulación en los riñones y a la nefrotoxicidad. Esta acumulación de polimixina B y de colistina durante al menos 7 días de dosificación del fármaco, se reportó, por ejemplo, por Nillson et al. en Chem. Res. Toxicol., 2015, vol. 28, p. 1823.

15

Preferiblemente, un fármaco blando de polimixina exhibe una semivida de entre aproximadamente 1 h y aproximadamente 36 h in vivo o, más preferiblemente, una semivida de entre aproximadamente 1 h y aproximadamente 12 h. Sorprendentemente, ciertos compuestos de esta invención poseen la combinación de las exigentes propiedades requeridas para un fármaco blando de esta clase.

20

Se ensayó la estabilidad de compuestos de ejemplo de esta invención en plasma humano a 37 °C, replicando las condiciones in vivo de la sangre de mamífero. La estabilidad del plasma para compuestos seleccionados se realizó como sigue. El plasma humano (K2 EDTA) se obtuvo de Bioreclamation. El ensayo se llevó a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de prueba se incubaron por duplicado a 37 °C en presencia de plasma. Las mezclas de reacción (25 µL) contenían una concentración final de compuesto de prueba de 25 µM. La extensión del metabolismo se calculó como la desaparición del compuesto de prueba a lo largo del tiempo. Se incluyó eucatropina como control positivo para verificar el rendimiento del ensayo. En cada momento determinado, se transfirieron a cada pocillo 100 µL de solución de extinción (100 % de MeCN con 0.1 % de HCOOH) con patrón interno. Las placas se sellaron, se agitaron y se centrifugaron a 4 °C, durante 15 minutos a 4,000 rpm. El sobrenadante se transfirió a placas nuevas para el análisis LC/MS/MS. Se controló la formación de un metabolito potencial en todas las muestras. Las muestras se analizaron en LC/MS/MS usando un instrumento AB Sciex API 4000, acoplado a un sistema de bomba Shimadzu LC-20AD LC. Las muestras analíticas se separaron usando una columna de HPLC de fase inversa Waters Atlantis T3 dC18 (20 mm × 2.1 mm) a una tasa de flujo de 0.5 mL/min, eluyendo con HCOOH ac. al

25

30

0.1 % y HCOOH al 0.1 % en MeCN (usando un gradiente del 2 % al 98 % de este último). Los compuestos de prueba restantes se cuantificaron a través de la corriente de iones MS/MS.

Sorprendentemente, los derivados de éster de polimixinas exhibieron diferente estabilidad en plasma humano dependiendo del tipo de éster específico, como se ilustra en los datos de la tabla 4 a continuación.

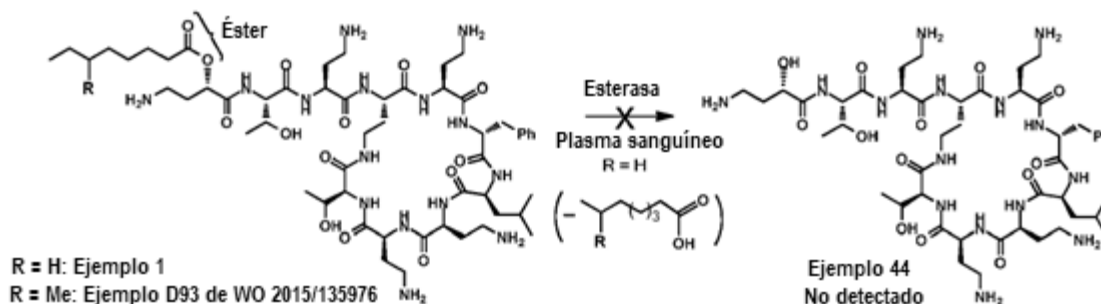
5

Tabla 4. Estabilidad en plasma humano, en comparación con la polimixina B.

COMPUESTO DE PRUEBA	Compuesto restante, %	
	T = 1.0 horas	T = 4.0 horas
Polimixina B	100 ^a	100 ^a
Ejemplo de referencia 1 ^b	100 ^a	100 ^a
Ejemplo 7	49	15
Ejemplo 12	67	31
Ejemplo 18	66	18

^aNo se detectó ningún metabolismo perceptible. ^bReferencia análoga del ejemplo D93 de la PCT WO 2015/135976, idéntica a la estructura D93, ausencia de sustitución de 5-Me-heptilo distal (véase, la figura 2).

El compuesto de referencia del ejemplo 1 no exhibió un metabolismo perceptible (ilustrado hipotéticamente en la figura 2 a continuación). Adicionalmente, no se detectó la formación del metabolito esperado (compuesto del ejemplo 44) mediante análisis MS en esta prueba.



10

Figura 2. Falta de metabolismo para el compuesto de referencia del ejemplo 1, con su estructura comparada con la estructura del éster D93 de la publicación WO 2015/135976.

De hecho, la estabilidad del plasma humano para el compuesto del ejemplo 1 es esencialmente idéntica a la de la polimixina B. De este modo, esta clase particular de derivados de éster de polimixina representados por las estructuras del compuesto del ejemplo 1 y del compuesto D93 casi idéntico del documento WO 2015/135976 no son fármacos blandos.

En base a la estabilidad en plasma del compuesto del ejemplo 1 esencialmente similar a esta estabilidad de PMB, este compuesto de referencia metabólicamente estable y su análogo D93 (del documento PCT WO 2015/135976), como PMB, también se esperaría que se acumulara en los riñones y exhibiera nefrotoxicidad. En particular, el compuesto D93 tiene una estructura casi idéntica al fármaco polimixina B, con la principal diferencia en el punto de unión del grupo acilo: la amida NH en PMB, que difiere del éster O en el compuesto D93. De este modo, las estructuras mencionadas anteriormente del ejemplo 1 y D93 no se considerarían que son fármacos blandos y se espera que sean nefrotóxicas.

Como se ha indicado, la polimixina de fármaco blando debería exhibir una nefrotoxicidad significativamente menor que la polimixina B y la colistina, la principal limitación para esta clase. La nefrotoxicidad de las polimixinas podría determinarse in vitro usando el ensayo de citotoxicidad de células mesangiales de glomérulos renales humanos (HK-2), de manera análoga a la descrita, por ejemplo, mediante Keirstead et al. en Toxicol. Sci., 2014, vol. 137, pp. 278-291. In vivo, la nefrotoxicidad podría determinarse usando ensayos de biomarcadores en orina, tal como el ensayo clínicamente validado de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) descrito, por ejemplo, por Devarajan en Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl., 2008, vol. 841, pp. 89-94.

30

Sorprendentemente, además de la potencia antibacteriana deseada (MIC), la eficacia en mamíferos y el perfil metabólico apropiado para un fármaco blando, los derivados de polimixina proporcionados en este documento también son menos tóxicos contra las células renales, tanto in vitro (ensayo HK-2) como en un modelo de mamífero vivo (rata), como se ilustra mediante los datos de la tabla 5 para los compuestos de ejemplo en este documento.

5 Tabla 5. Nefrotoxicidad en comparación con el control positivo de polimixina B (PMB): HK-2 in vitro y datos de biomarcadores NGAL en orina de rata in vivo.

COMPUESTO DE PRUEBA	Nefrotoxicidad ^a	
	In vitro: IC ₅₀ de ensayo de células HK-2 humanas, µM	In vivo: biomarcador NGAL en orina de rata ^b
Polimixina B	82 (Clase 1) ^c	Alto: por encima del límite de detección
Ejemplo 12	>200 (Clase 4) ^c	Bajo ^d
Ejemplo 18	>200 (Clase 4) ^c	Bajo ^d
Ejemplo 19	>200 (Clase 4) ^c	Bajo ^d
Ejemplo 20	>200 (Clase 4) ^c	NT
Ejemplo 40 ^e	>200 (Clase 4) ^c	NT

^aEnsayo HK-2 realizado en Eurofins Cerep, Francia. Ensayo NGAL realizado en PharmOptima, EE. UU.
^bBiomarcador en orina de rata, prueba de dosis repetidas, 25 mg/kg/día QID, administración SC. ^cClase 1: citotoxicidad observada con curva de respuesta completa. Clase 4: sin actividad significativa.
^dSeñal observada para prueba cpd. similar al fondo. ^eNonapéptido de polimixina B.

10 Como queda claro a partir de los datos de la tabla 5, los compuestos de los ejemplos 12 y 18 son notablemente menos tóxicos que la PMB en las pruebas de riñón humano HK-2: Grado de citotoxicidad Clase 1 y Clase 4 para el control positivo PMB y los compuestos ilustrativos de esta invención, respectivamente, y sin actividad significativa para estos últimos. Esta baja toxicidad intrínseca (de estado molecular intacto) de los compuestos de polimixina altamente activos de los ejemplos 12 y 18 es sorprendente, ya que, como se discutió anteriormente, la alta potencia de las polimixinas es ampliamente paralela a la toxicidad contra las células renales. De este modo, estas moléculas, siendo esencialmente iguales en potencia al fármaco PMB, normalmente se esperaría que exhibieran una toxicidad similar a la PMB contra las células renales, en lugar de ser no citotóxicas.

15 Es importante señalar que los metabolitos confirmados de estos fármacos blandos, compuestos de los ejemplos 19 y 20, también exhiben una toxicidad muy reducida (sobre PMB) en un ensayo de HK-2, similar al compuesto de referencia del ejemplo 40, nonapéptido de polimixina B (PMBN), conocido ser mucho menos nefrotóxico que la PMB (pero carece de actividad antibacteriana útil), según lo informado, por ejemplo, por Keirstead et al. en Toxicol. Sci., 2014, vol. 137, pp. 278-291.

20 Por lo tanto, tras el metabolismo de los fármacos blandos de los ejemplos 12 y 18, no se esperaría que los metabolitos resultantes de los ejemplos 20 y 19 indujeran la alta nefrotoxicidad. Los datos ilustran además la idoneidad de las polimixinas descritas en este documento como primeros fármacos blandos de esta clase con una nefrotoxicidad significativamente reducida y una seguridad mejorada.

25 Lo que es más importante, los compuestos de ejemplo de los ejemplos 12 y 18 exhiben una nefrotoxicidad baja in vivo, en las pruebas de dosis repetidas en ratas y usando biomarcadores de orina para la detección de la nefrotoxicidad, según lo revelado por el ensayo NGAL. Sorprendentemente, estos compuestos muestran niveles de nefrotoxicidad muy reducidos en comparación con la polimixina B, siendo la última similar a la del metabolito del ejemplo 18, compuesto ácido inactivo del ejemplo 19 (Tabla 5).

30 De este modo, los compuestos proporcionados en este documento comprenden un conjunto de innovadores fármacos blandos de polimixina, con datos experimentales in vitro e in vivo que respaldan estos compuestos como agentes prometedores de la clase de antibióticos. Es importante destacar que los compuestos abordan potencialmente las limitaciones críticas de los fármacos de polimixina usados actualmente, incluida tanto la nefrotoxicidad y la eficacia inadecuada de las polimixinas actuales para el tratamiento de la neumonía Gram-negativa. Los compuestos proporcionados en este documento tienen potencial para un nuevo tratamiento seguro para una gama de infecciones graves por Gram-negativos, actualmente exacerbadas con altas tasas de mortalidad y efectos adversos graves, tales como la lesión renal.

35 Opcionalmente, las polimixinas proporcionadas en este documento se pueden usar para el tratamiento de infecciones Gram-negativas en combinación con agentes de otras clases de antibacterianos. Por ejemplo, los agentes sinérgicos a los antibióticos de polimixina podrían usarse en dichas combinaciones, tales como agentes de las clases de

rifampicina, carbapenem, fluoroquinolona o cefalosporina, según se desee para un tratamiento óptimo de una infección, incluidas infecciones resistentes a polimixina B o colistina.

5 El perfil de seguridad mejorado de los compuestos de la presente invención se establece además en ensayos de biomarcadores predictivos de nefrotoxicidad inducida por polimixina. Varios de tales ensayos (incluido el ensayo NGAL) se han descrito, por ejemplo, por Keirstead et al. en *Toxicol. Sci.* 2014, vol. 137, pp. 278-291.

10 De este modo, ciertos compuestos de esta invención exhiben una alta actividad antibacteriana *in vitro* e *in vivo*, pero no sufren de nefrotoxicidad que limite la terapia con los fármacos de polimixina actuales, colistina y polimixina B. Este efecto sorprendente para las polimixinas proporciona una seguridad muy mejorada de la nuevos compuestos proporcionados en este documento. Además de una tolerabilidad significativamente mejorada durante una terapia a corto plazo, estas nuevas polimixinas ofrecen un potencial para una terapia a más largo plazo, como puede ser necesario para infecciones persistentes en mamíferos o humanos. Debido a la seguridad mejorada, el tratamiento de una infección microbiana o bacteriana con cierta composición provista en este documento puede extenderse beneficiosamente en su duración, en comparación con los tratamientos aprobados con colistina o polimixina B. En particular, la tolerabilidad mejorada de los mamíferos hacia ciertos compuestos proporcionados en este documento permite el tratamiento de una infección microbiana o bacteriana usando dichas polimixinas, con una posible duración de la terapia de aproximadamente 14 días a aproximadamente 50 días y, más preferiblemente, de 28 días a 45 días.

15 En algunos ejemplos, ciertos compuestos descritos en este documento son fármacos blandos. En algunos ejemplos, ciertos compuestos descritos en este documento con *in vitro* actividad antibacteriana tienen grupos de cadena polar R² lateral en sorprendente contraste con los compuestos de la técnica que tienen cadenas laterales R² lipofílicos; además, estos compuestos son opcionalmente fármacos blandos. En algunos ejemplos, ciertos compuestos descritos en este documento tienen una actividad sorprendente en modelos de infección pulmonar por neumonía; además, estos compuestos son opcionalmente fármacos blandos.

Administración y formulaciones farmacéuticas

25 En general, los compuestos proporcionados en este documento pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. A modo de ejemplo, los compuestos proporcionados en este documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, transdérmica, tópica, rectal o intranasal. La cantidad real de un compuesto proporcionado en este documento, es decir, el ingrediente activo, dependerá de un número de factores, tales como la gravedad de la enfermedad, es decir, la infección que se va a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración y otros factores, todos los cuales están dentro del alcance del médico tratante.

30 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y los estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificación para su uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración usada. Para cualquier compuesto usado en el método proporcionado en este documento, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de modelos animales. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración de plasma circulante que incluye la IC₅₀ (es decir, la concentración del compuesto de prueba que consigue una inhibición de los síntomas a la mitad del máximo) determinada en cultivo celular. Tal información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos.

35 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos proporcionados en este documento se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Estos compuestos se pueden administrar por una variedad de rutas que incluyen oral, parenteral, transdérmica, tópica, rectal e intranasal.

40 Los compuestos proporcionados en este documento son eficaces como composiciones inyectables, orales, inhalables o tópicas. Tales composiciones se preparan de manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo.

45 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos proporcionados en este documento anteriormente asociados con portadores farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones de esta invención, el ingrediente activo normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio del ingrediente activo. De este modo, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos para deshacer en la boca, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

55 Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2000 mg, más normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente

900 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado. Preferiblemente, el compuesto proporcionado en este documento anteriormente se emplea en no más del 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente no más de aproximadamente 15 por ciento en peso, siendo el resto portador(es) farmacéuticamente inerte(s).

Un compuesto activo es eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado puede ser determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluida la afección que se va a tratar, la gravedad de la infección bacteriana que se trata, la ruta elegida de administración, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

En el uso terapéutico para tratar o combatir infecciones bacterianas en animales de sangre caliente, los compuestos o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar por vía oral, tópica, transdérmica y/o parenteral en una dosificación para obtener y mantener una concentración, es decir, una cantidad, o el nivel en sangre del componente activo en el animal sometido a tratamiento que será antibacterianamente eficaz. En general, tal cantidad de dosificación antibacteriana o terapéuticamente eficaz del componente activo (es decir, una dosificación eficaz) estará en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición para que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, desde 0.1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras descritas en este documento se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un dosificador interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de envoltorio sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o su liberación se retrase. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones descritas en este documento para su administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados como se describe anteriormente. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una carpa con máscara facial o a una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministren la formulación de manera apropiada.

Otras formulaciones apropiadas para su uso en la presente invención se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden coadministrar con agentes adicionales, incluidos antioxidantes, tales como ácido ascórbico o inhibidores del receptor de megalina generalmente conocidos por atenuar los efectos adversos de los fármacos de polimixina.

Como se indicó anteriormente, los compuestos descritos en este documento son apropiados para su uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos descritos anteriormente. Adicionalmente, con el fin de potenciar la semivida *in vivo* en suero del compuesto administrado, los compuestos pueden encapsularse, introducirse en la luz de los liposomas, prepararse como un coloide, o pueden emplearse otras técnicas convencionales que proporcionen

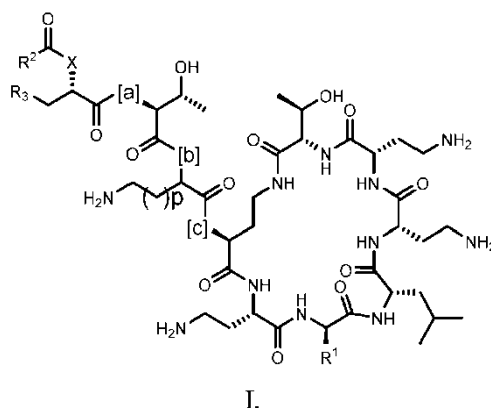
5 una semivida en suero prolongada de los compuestos. Están disponibles una variedad de métodos de preparación de liposomas, como se describe, por ejemplo, en Szoka, et al., Szoka, et al., las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,235,871, 4,501,728 y 4,837,028. Opcionalmente, los compuestos descritos en este documento podrían administrarse como nanomicélulas o composiciones encapsuladas en nanomateriales, preparadas como se describe, por ejemplo, por Taki et al. en Pharmaceut., 2012, vol. 3, p. 1092.

10 Como se indicó anteriormente, los compuestos administrados a un paciente están en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas resultantes pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos por lo general estará entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9 y lo más preferiblemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

15 Como se usa en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos en singular tales como "un", "una" y "uno" se refieren al singular o al plural.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula I



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

5 R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o CH_2Ph ; y en el que

X es NH o N(alquilo C_{1-6}), y R^3 es NH_2 , CH_2NH_2 o imidazolilo;

R^2 es aril $[\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4a}]_r$, biaril $[\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4a}]_r$, aril $[\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{4a}]_r$, biaril $[-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{4a}]_r$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$, dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, aril-dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, alquilo C_{1-14} -dihidrofuran-2(3H)-ona-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, aril-tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o alquilo C_{1-14} -tetrahidro-2H-piran-2-ona-3-ilo, o L-P(=O)(OR¹¹)(OR¹²); en el que R^5 , R^6 , R^7 , L, R^{11} , R^{12} , m, n y r son como se definen a continuación;

R^{4a} y R^8 son independientemente alquilo C_{1-14} o cicloalquilo C_{3-6} ;

r es 1 o 2;

L se selecciona de O, NH, N(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{1-6} , $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $\text{CR}^4=\text{CR}^6-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m-\text{CR}^6=\text{CR}^{10}$, $\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $\text{NH}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $\text{N}(\text{alquilo}\text{C}_{1-6})(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o\text{O}$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o\text{NH}$, y $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o(\text{alquilo}\text{C}_{1-6})$;

R^4 hasta R^7 , y R^9 y R^{10} son independientemente H, NH_2 , halo, NH(alquilo C_{1-6}), NH(Oalquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-14} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o

cualquiera de los dos de R^4 hasta R^{10} , junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de O, o que contiene un átomo de O y un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N y S y en el que los átomos restantes son carbono; o

cualquiera de i) R^4 y R^5 , ii) R^6 y R^7 , iii) R^4 y R^6 , iv) R^9 y R^{10} , v) R^6 y R^{10} , y vi) R^4 y R^9 , junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquileno C_{3-6} ; o

cualquiera de los dos de R^4 hasta R^7 y R^9 y R^{10} junto con el (los) átomo (s) a los que están unidos forman un heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros en el que el anillo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y en el que los átomos restantes son carbono; o

R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de O en el que el heterociclo comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en el que los átomos restantes son carbono;

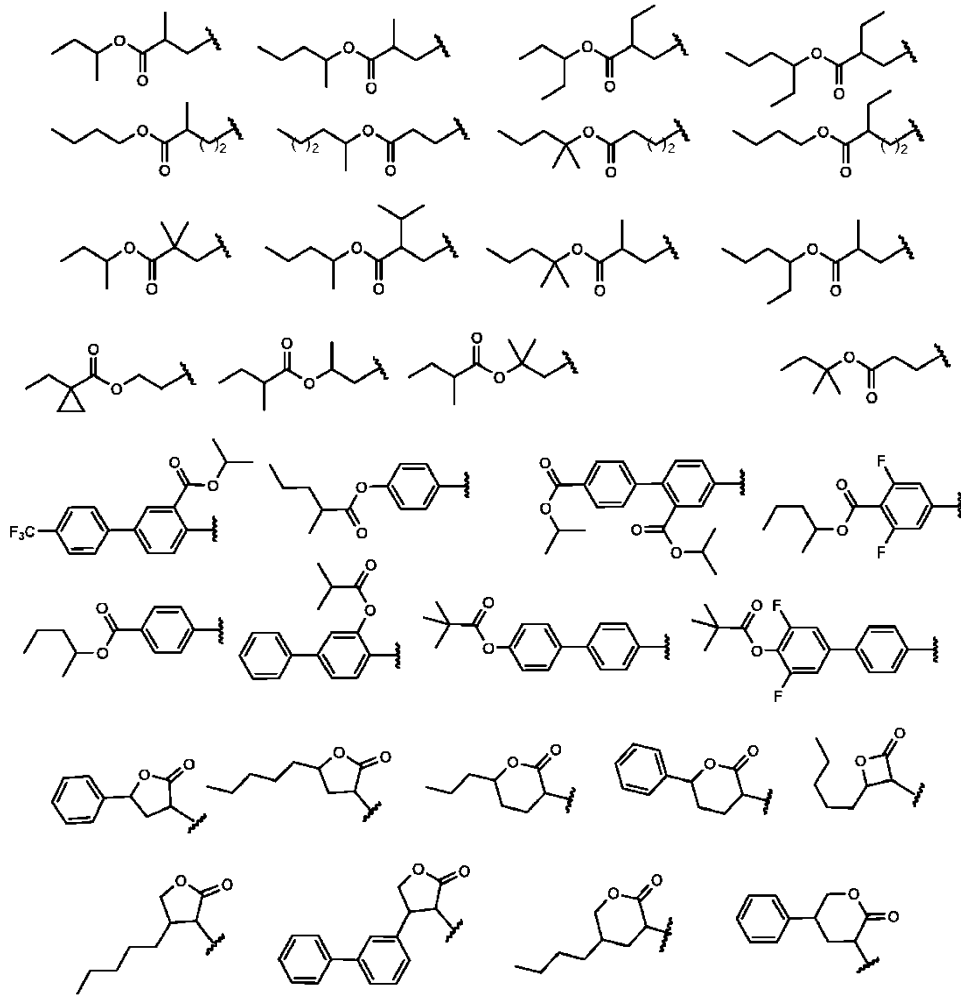
R^{11} y R^{12} son independientemente H, N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-14} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, arilalquilo, biarilo, biarilalquilo o heteroarilalquilo; o

R^{11} y R^{12} junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros en el que los 2, 3 o 4 átomos adicionales son carbono; o

cualquiera o ambos de i) R^4 y R^{11} y ii) R^6 y R^{12} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de O y un átomo de P y donde los átomos restantes son carbono;

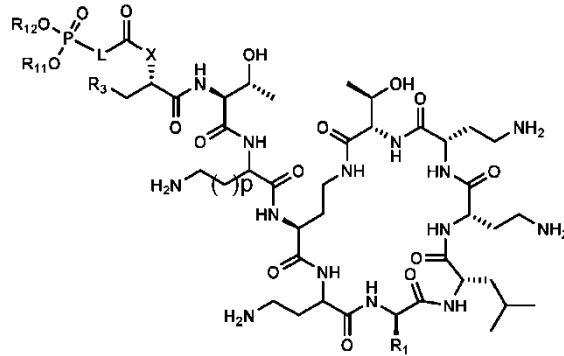
en el que m, n, o y p se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2 y en el que cuando L es $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_o$, entonces $m + n + o \geq 1$; y

cada uno de [a], [b] y [c] es NH.



5

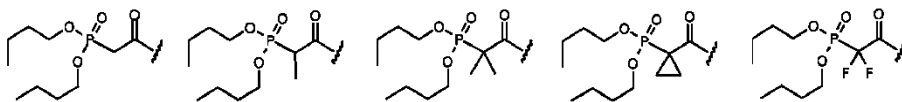
5. Un compuesto de la reivindicación 1 según la fórmula V

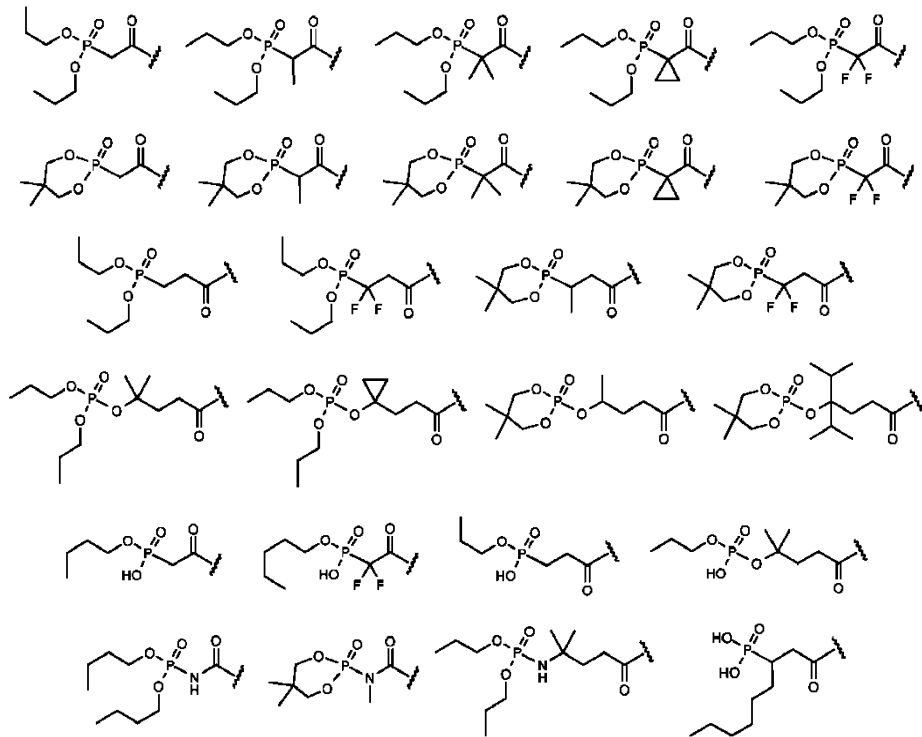


V,

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

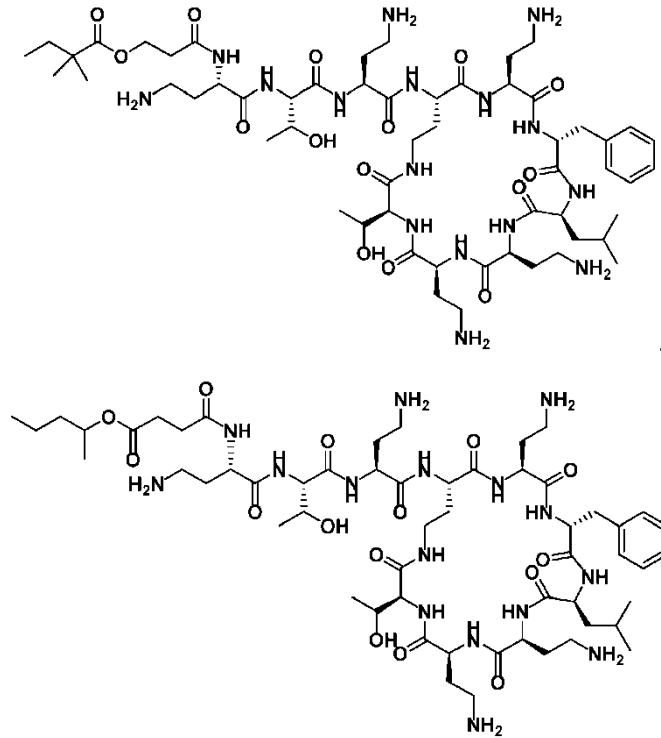
10 6. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que (R¹²O)(R¹¹O)P(=O)-L-C(=O)- se selecciona de las siguientes estructuras:

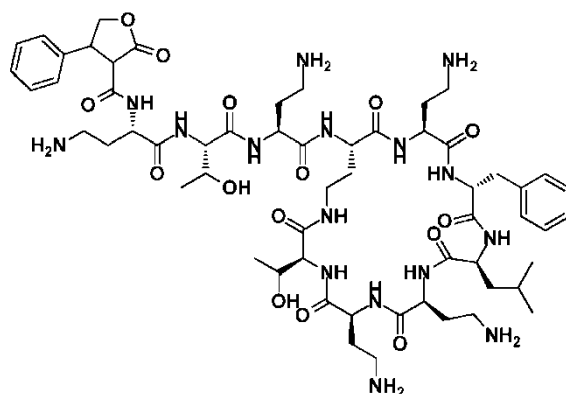
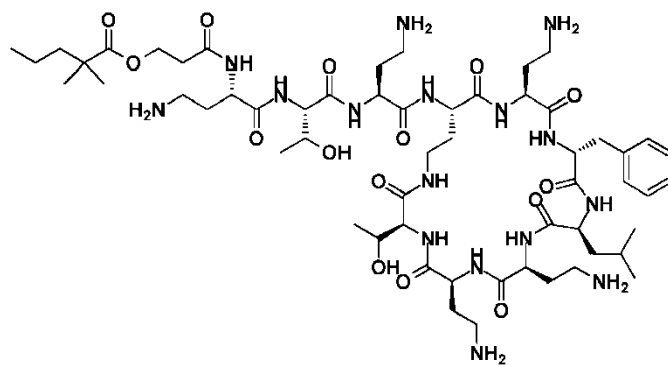
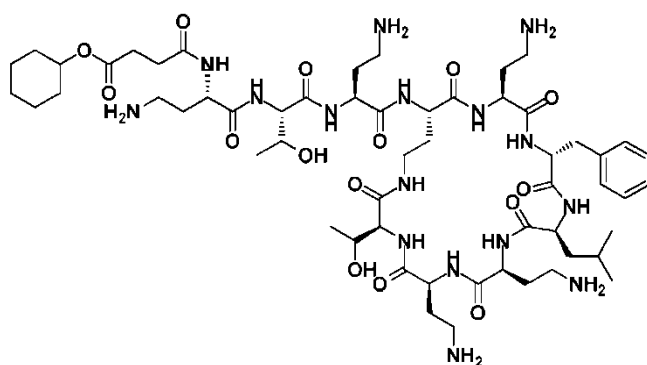
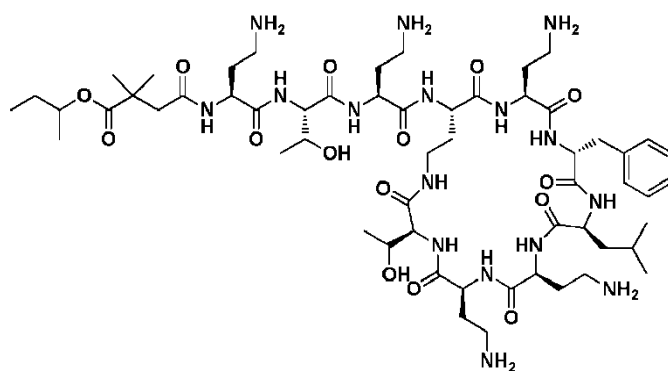


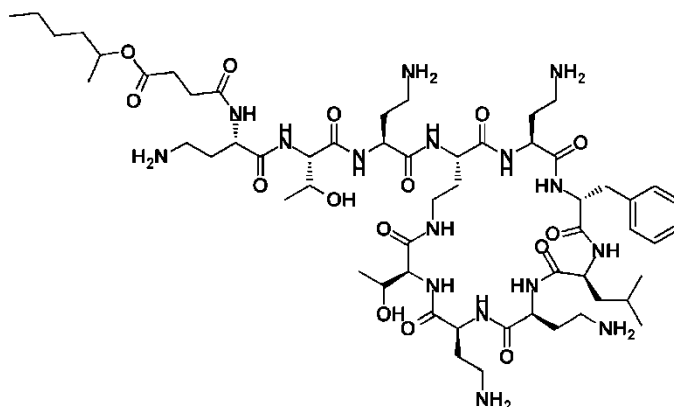
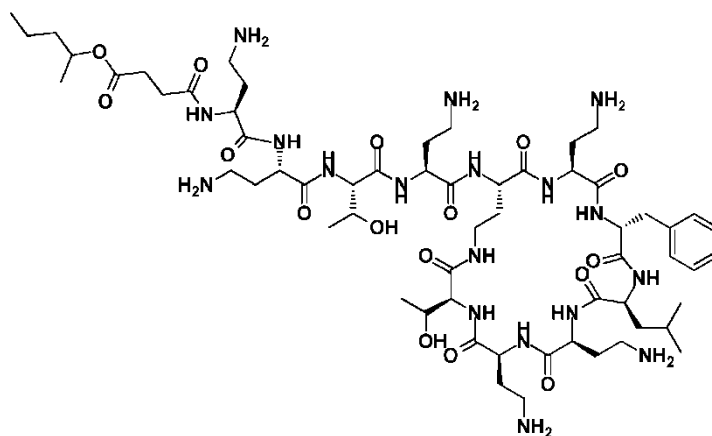
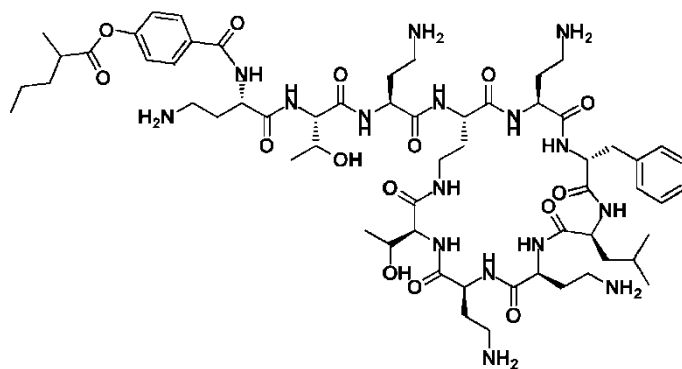
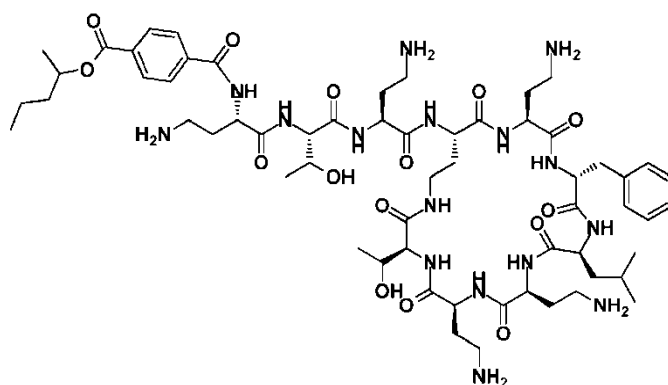


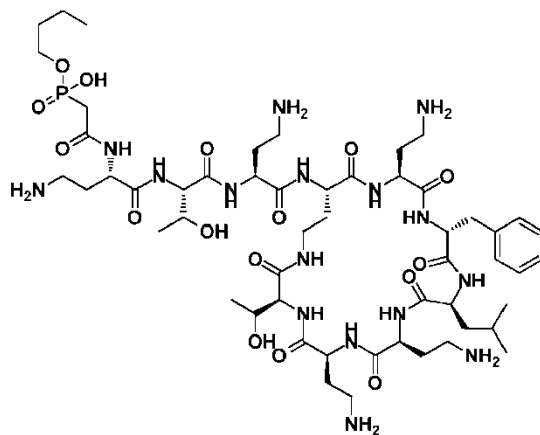
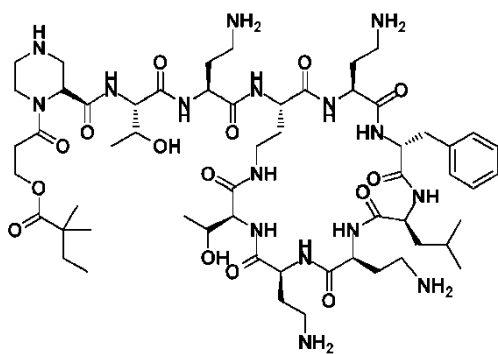
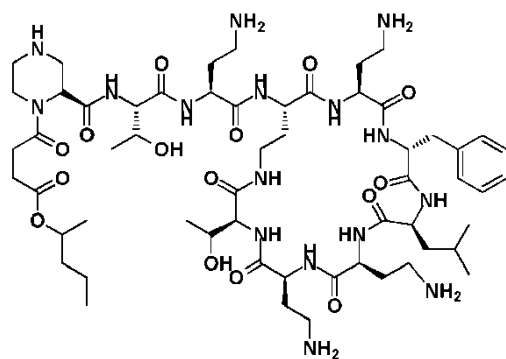
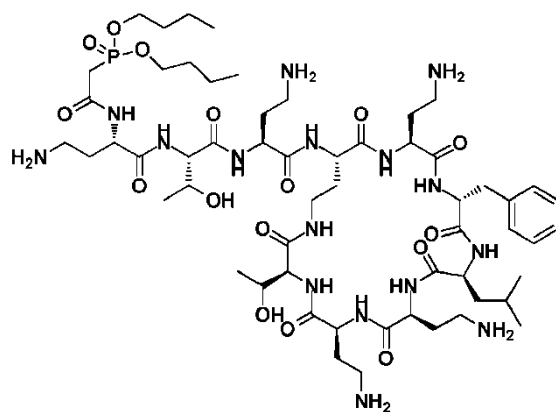
5

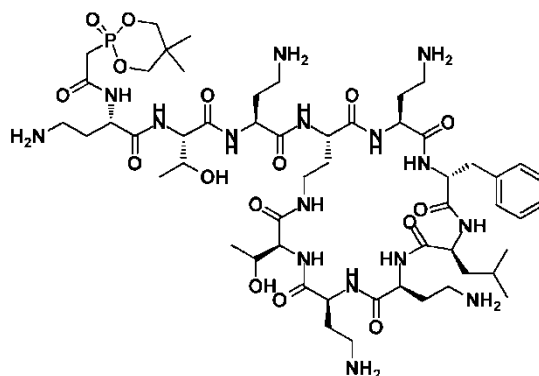
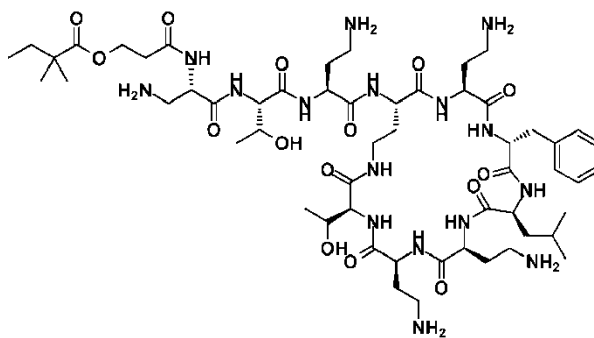
7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de



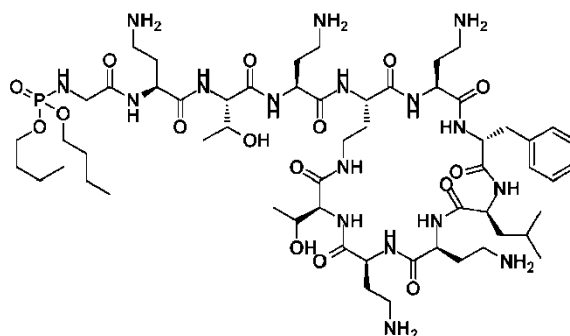








y



5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 3, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es $(CR^4R^5)_m(CR^6R^7)_nC(=O)OR^8$.

9. Un compuesto de la reivindicación 3, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es $(CR^4R^5)_m(CR^6R^7)_nOC(=O)R^8$.

10 10. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.

15 11. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una infección microbiana o bacteriana en un mamífero.

20 12. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 11, en el que el compuesto o composición es para administración al mamífero por vía oral, parenteral, transdérmica, tópica, rectal o intranasal en una composición farmacéutica.

13. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 12, en el que la infección microbiana es una infección Gram-negativa, opcionalmente en el que la infección microbiana es causada por microorganismos seleccionados de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, y *Klebsiela pneumoniae*.

5 14. El compuesto o composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el que la terapia o uso es para el tratamiento de una infección causada por *Pseudomonas aeruginosa*.

15. El compuesto o composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 14, en el que la infección causada por *Pseudomonas aeruginosa* es una infección pulmonar o neumonía.