



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 959**

51 Int. Cl.:  
**C07D 285/08** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61P 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08806355 .7**  
96 Fecha de presentación : **22.09.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2200991**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Agentes antibacterianos.**

30 Prioridad: **20.09.2007 GB 0718335**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.09.2011**

73 Titular/es: **BIOTA EUROPE Ltd.**  
**Begbroke Business and Science Park Sandy Lane**  
**Yarnton Oxfordshire OX5 1PF, GB**

72 Inventor/es: **Haydon, David, John;**  
**Collins, Ian y**  
**Czaplewski, Lloyd, George**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 364 959 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

Agentes antibacterianos

**Descripción**

5 La presente invención se refiere a una clase de benzamidas y piridilamidas sustituidas que tienen actividad antibacteriana, al uso antibacteriano de miembros de dicha clase y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

10 Se conocen muchas clases de agentes antibacterianos, incluyendo las penicilinas y cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonamidas, monobactamas, fluoroquinolonas y quinolonas, aminoglucósidos, glicopéptidos, macrólidos, polimixinas, lincosamidas, trimetoprim y cloranfenicol. Los mecanismos fundamentales de acción de estas clases de antibacterianos varían.

La resistencia bacteriana a muchos antibacterianos es un problema creciente. Por consiguiente, hay una necesidad continua en la técnica de agentes antibacterianos alternativos, en especial los que tienen mecanismos de acción fundamentalmente diferentes de las clases conocidas.

15 Entre los patógenos Gram positivos, tales como estafilococos, estreptococos, micobacterias y enterococos, han evolucionado/surgido cepas resistentes, lo que hace que sean particularmente difíciles de erradicar. Los ejemplos de dichas cepas son *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* multirresistente. En vista del rápido surgimiento de bacterias resistentes a múltiples fármacos, es de suma  
20 importancia el desarrollo de agentes antibacterianos con nuevos mecanismos de acción que sean eficaces contra el número creciente de bacterias resistentes, en particular los enterococos resistentes a vancomicina y bacterias resistentes a antibióticos beta-lactámicos, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

La división celular ha tenido un interés considerable en la industria farmacéutica como diana, porque comprende un grupo de proteínas diana bien conservadas que son todas esenciales para la viabilidad de una amplia variedad de  
25 bacterias, y sus actividades son completamente diferentes de las de las proteínas implicadas en la división celular de células de mamíferos. Se ha descrito una serie de compuestos que actúan sobre componentes de la maquinaria de la división celular. (Ohashi, Y. y col. *J. Bacteriol.* 181, 1348-1351 (1999), Jennings, L.D. y col. *Bioorg. Med. Chem.* 12, 5115-5131 (2004), Sutherland, A.G. y col. *Org. Biomol. Chem.* 1, 4138-4140 (2003), Margalit, D.N. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 11821-11826 (2004), Wang, J. y col. *J. Biol. Chem.* 278, 44424-44428 (2003), White, E.L. y col. *J. Antimicrob. Chemother.* 50, 111-114 (2002), Reynolds, R.C. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 3161-3164 (2004) y Stokes y col. *J. Biol. Chem.* 280, 39709-39715 (2005)). Hasta ahora, la mayor parte del esfuerzo se ha  
30 dirigido a la proteína FtsZ, puesto que tiene varias actividades bioquímicas que se pueden ensayar in vitro. Desgraciadamente, la mayoría de los compuestos descritos hasta ahora tienen una potencia relativamente baja, propiedades farmacológicas no deseadas o especificidad desconocida.

35

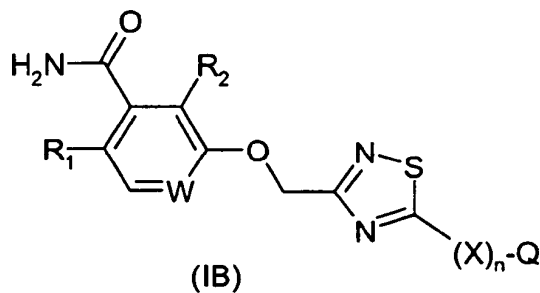
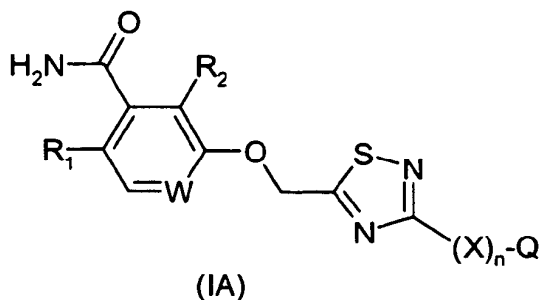
**Breve descripción de la invención**

La solicitud de patente internacional en tramitación con la presente del solicitante nº PCT/GB2007/001012 se refiere a benzamidas o piridilamidas sustituidas que tienen actividad antibacteriana, como se pone de manifiesto por la  
40 inhibición del crecimiento bacteriano por miembros de esta clase. El documento EP-A-1500643 también reivindica determinados derivados de benzamida útiles como agentes antibacterianos.

La presente invención se refiere a benzamidas y piridilamidas sustituidas antibacterianas de la misma clase que las del documento PCT/GB2007/001012, pero no desveladas específicamente en el mismo. Los presentes compuestos  
45 presentan actividad frente a bacterias Gram positivas, tales como estafilococos y bacilos, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Bacillus subtilis* y *Bacillus cereus*. Aunque la invención no está limitada por ninguna hipótesis particular para el mecanismo de acción de los compuestos, actualmente se cree que dicha actividad es mediada por los compuestos que inhiben la división celular por unión a FtsZ.

**Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto que es una tiadiazolilmetoxibenzamida o  
50 tiadiazolilmetoxipiridilamida sustituida de fórmula (IA) o (IB), o una sal del mismo:



W es =CH- o =N-;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean cada uno hidrógeno cuando W es =CH-;

5 n is 0 o 1;

X es -O-, -S-, o -CH<sub>2</sub>-;

Q es (i) un radical fenilo, un radical naftilo, un radical carbocíclico o heteroarilo monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo, o un radical heteroarilo bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, estando cualquiera de estos radicales opcionalmente sustituido; o (ii) un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente interrumpido por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -C(=O)-, o -C(=O)-O-.

En otros aspectos amplios, la invención incluye

- (i) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA) o (IB), junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 (ii) Una composición antibacteriana que comprende un compuesto de fórmula (IA) o (IB), en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento bacteriano, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- (iii) Un compuesto de fórmula (IA) o (IB), para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal.
- (iv) Un compuesto de fórmula (IA) o (IB), para usar en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.
- 20 (v) Un procedimiento para tratar la contaminación bacteriana en un sustrato distinto de un cuerpo humano o animal, que comprende aplicar en el sitio de dicha contaminación una cantidad de un compuesto de fórmula (IA) o (IB) suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano.

### **Terminología**

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)" en la que a y b son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. Por lo tanto, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, la expresión incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alqueniilo (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)" en la que a y b son números enteros, se refiere a un resto alqueniilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono, que tiene al menos un doble enlace, de estereoquímica E o Z cuando sea aplicable. La expresión incluye, por ejemplo, vinilo, alilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)" en la que a y b son números enteros, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de a a b átomos de carbono y que además tienen al menos un triple enlace. Esta expresión incluiría, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1- y 2-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

35 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" no calificado, se refiere a un radical aromático carbocíclico mono o bicíclico. Son ejemplos ilustrativos de dichos radicales fenilo y naftilo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" no calificado, se refiere a un radical aromático mono o bicíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N u O, e incluye radicales que tienen dos de dichos anillos monocíclicos, o uno de dichos anillos monocíclicos y un anillo de arilo monocíclico, que están condensados o directamente unidos por un enlace covalente. Son ilustrativos de dichos radicales tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo,

isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

5 Salvo que se especifique de otra forma en el contexto en el que se produce, el término “sustituido” cuando se aplica a cualquier resto en el presente documento, significa sustituido con hasta 4 sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales puede ser independientemente, por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno (incluyendo flúor, bromo y cloro), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) parcial o totalmente fluorado, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) tal como trifluorometilo, trifluorometoxi, y trifluorometiltio, nitro, nitrilo (-CN), oxo (=O), fenilo, fenoxi, heteroarilo o heteroariloxi monocíclico con 5 o 6 átomos en el anillo, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -OCOR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NR<sup>B</sup>COR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup> o -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, en los que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o en el caso en el que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> están unidos al mismo átomo de N, R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> considerados junto con el átomo de nitrógeno, pueden formar un anillo de amino cíclico. Cuando el sustituyente es fenilo, fenoxi o heteroarilo o heteroariloxi monocíclico con 5 o 6 átomos en el anillo, el anillo de fenilo o heteroarilo del mismo puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes anteriores excepto fenilo, fenoxi, heteroarilo o heteroariloxi. Un “sustituyente opcional” o “sustituyente” puede ser uno de los grupos especificados en lo que antecede.

20 Como se usa en el presente documento, el término “sal” incluye sales de adición de base, de adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metal alcalino, p. ej., hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, p. ej., hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas p. ej., N-metil-D-glucamina, colina, tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil-piperidina, dibencilamina y similares. Aquellos compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, p. ej., ácidos hidrohálicos tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, p. ej., con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico, y similares. Para una revisión de las sales adecuadas, véase “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

30 Se espera que los compuestos de la invención se puedan recuperar en forma de hidratos o solvatos. El término “solvato” se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se usa cuando dicho disolvente es agua. Las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula (I), debe entenderse que incluyen dichos compuestos en forma de hidratos o solvatos de los mismos.

35 Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales reales o potenciales, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, pueden existir como una serie de enantiómeros o diastereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye todos dichos enantiómeros y diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

40 Los compuestos individuales de la invención pueden existir en varias formas polimorfas y se pueden obtener en diferentes hábitos cristalinos.

Los compuestos de fórmula (IA) y (IB) se pueden presentar como los llamados “profármacos”. Por lo tanto, determinados derivados de los compuestos que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran al o sobre el cuerpo, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica.

45 Dichos derivados se denominan “profármacos”. Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en “Prodrugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V.J. Stella) y “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association; C.S. Larsen y J. Østergaard, “Design and application of prodrugs”, en *Textbook of Drug Design and Discovery*, 3ª edición, 2002, Taylor and Francis).

50 Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, sustituyendo grupos funcionales adecuados presentes en los compuestos de fórmula (IA) y (IB) con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como “prorestos” como se describe, por ejemplo, en “Design of Prodrugs” de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Dichos ejemplos pueden ser un profármaco de un grupo carboxilo (tal como -CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-tBu como se usa en el profármaco pivampicilina de la ampicilina), una amida (-CO-NH-CH<sub>2</sub>-NAlq<sub>2</sub>) o una amidina (-C(=N-O-CH<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>).

55 Los metabolitos de los compuestos de fórmula (IA) y (IB), es decir, los compuestos formados in vivo tras administración del fármaco, pueden incluir

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH<sub>3</sub> →

-CH<sub>2</sub>OH);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo (-OR → -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> → -NHR<sup>1</sup> o -NHR<sup>2</sup>);

5 (iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado amino primario del mismo (-NHR<sup>1</sup> → -NH<sub>2</sub>);

(v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado fenólico del mismo (-Ph → -PhOH); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado ácido carboxílico del mismo (-CONH<sub>2</sub> → COOH).

10 **Aspectos estructurales de los compuestos de la invención**

En los compuestos de la invención:

De los dos regioisómeros (IA) y (IB), normalmente se prefiere el regioisómero (IA);

W es =CH- o =N, pero normalmente se prefiere que W sea =CH-;

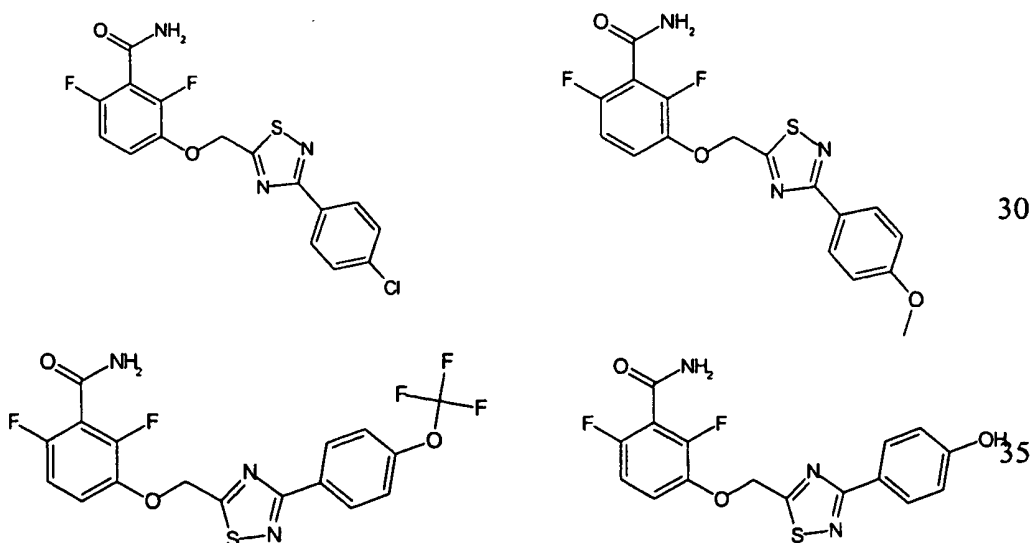
15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sea cada uno hidrógeno cuando W es =CH-; normalmente se prefiere que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sean independientemente flúor o cloro, o uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno mientras que el otro es flúor o cloro.

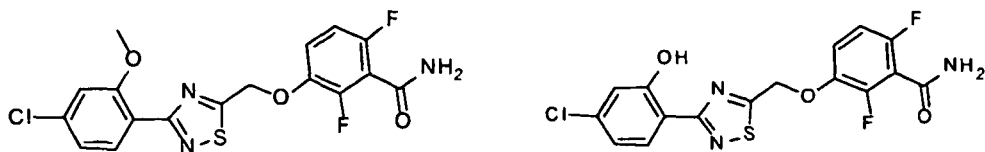
n es 0 o 1, y cuando n es 1, X es -O-, -S-, o -CH<sub>2</sub>-;

20 Q es (i) un radical fenilo, un radical naftilo, un radical heteroarilo monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo, o un radical heteroarilo bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, estando cada uno de dichos radicales opcionalmente sustituido; o (ii) un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente interrumpido con -O-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -C(=O)-, o -C(=O)-O-.

25 En el caso (i), se prefiere normalmente que Q sea piridin-2-ilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido, o en especial fenilo opcionalmente sustituido. También en el caso (i), se prefiere normalmente que cualquier sustituyente opcional en Q se seleccione de metilo, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, etilo, ciclopropilo, oxo, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, ciano, acetilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carbamato, -CONH<sub>2</sub>, nitro, -COOH y -CH<sub>2</sub>OH. En el caso (i) n puede ser 0 o 1, pero normalmente se prefiere el caso en el que n es 0.

Los compuestos específicos de la invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en:





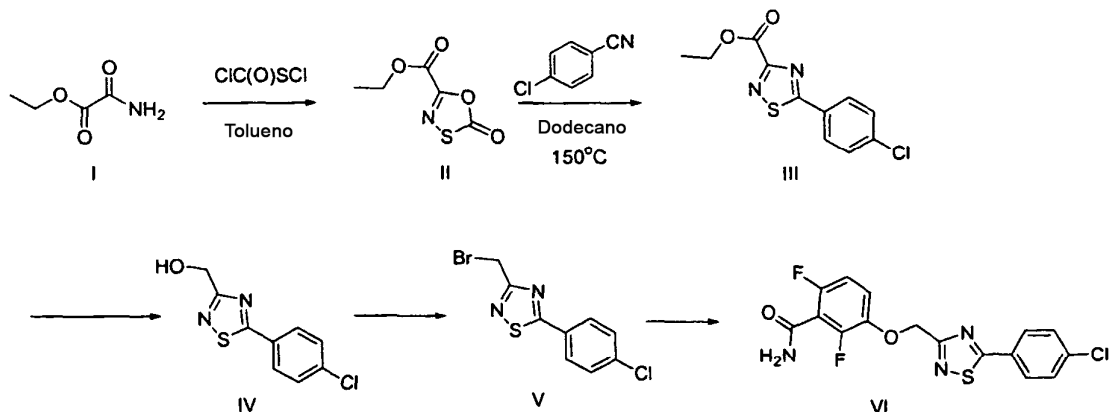
y sus sales, hidratos y solvatos.

### Síntesis

5 Hay múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos (I) con los que está relacionada la presente invención, pero todos se basan en química conocida, que el experto en química orgánica sintética conoce. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía estándar y son conocidos para el experto en la materia. Son fuentes bibliográficas típicas "Advanced Organic Chemistry", 4ª Edición (Wiley), J. March, "Comprehensive Organic Transformation", 2ª Edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª Edición (Pergamon), A.R. Katritzky), artículos de revisión como  
 10 los que se encuentran en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes bibliográficas principales identificadas por búsquedas bibliográficas estándar en línea o de fuentes secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein".

Específicamente, los compuestos (IA) se pueden preparar por las rutas usadas para preparar los compuestos de los siguientes ejemplos 1-4 o por rutas análogas. Los compuestos (IB) se pueden preparar por la ruta general resumida en el esquema A:  
 15

### ESQUEMA A



Ref: JOC; 42(10), 1977, 1813-1814.

### Utilidades farmacéuticas

Como se ha mencionado antes, los compuestos con los que está relacionada la invención son activos como antibacterianos, puesto que inhiben el crecimiento bacteriano. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de una  
 20 infección bacteriana en seres humanos y animales no humanos, p. ej., otros mamíferos, aves y peces. Los compuestos incluyen los que inhiben el crecimiento de organismos Gram positivos tales como *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta,  
 25 tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que recibe la terapia. Como es necesario en la técnica farmacéutica, las dosis seguras y permitidas se determinarán mediante ensayo clínico, pero las dosificaciones diarias pueden variar dentro de límites amplios y se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Sin embargo, típicamente, la dosificación adoptada para cada ruta de administración cuando un compuesto se administra solo a adultos humanos es de  
 30 0,0001 a 150 mg/kg de peso corporal. Dicha dosificación se puede dar, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día. Para la

inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de 0,0001 a 150 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria se puede administrar como una sola dosificación o de acuerdo con un esquema de dosis dividida.

5 Los compuestos con los que está relacionada la invención se pueden preparar para la administración por cualquier vía concordante con sus propiedades farmacocinéticas, tales como disoluciones o suspensiones orales, tópicas o parenterales estériles. Las composiciones que se pueden administrar por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, preparaciones líquidas o en gel. Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante para formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con procedimientos conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas o aceitosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar en forma de un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitol o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos tales como glicina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, y si se desea agentes de aroma o colorantes convencionales.

Para la aplicación tópica en la piel, el fármaco puede estar formado como una crema, loción o pomada. Las formulaciones de cremas o pomadas que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en libros de texto estándar de farmacia tales como la Farmacopea Británica.

25 Para aplicación tópica en los ojos, el fármaco puede estar formado como una disolución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También se pueden incluir aditivos, por ejemplo, tampones tales como metabisulfito sódico o edetato disódico; conservantes incluyendo agentes bactericidas y fúngicos tales como acetato o nitrato fenil-mercúrico, cloruro de benzalconio o clorhexidina, y agentes espesantes tales como hipromelosa.

30 El principio activo también se puede administrar por vía parenteral en un medio estéril, por vía subcutánea o intravenosa o intramuscular o intraesternal, o por técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables. Dependiendo del vehículo y la concentración usada, el fármaco se puede suspender o disolver en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como un anestésico local, conservante o agentes de tamponamiento se pueden disolver en el vehículo.

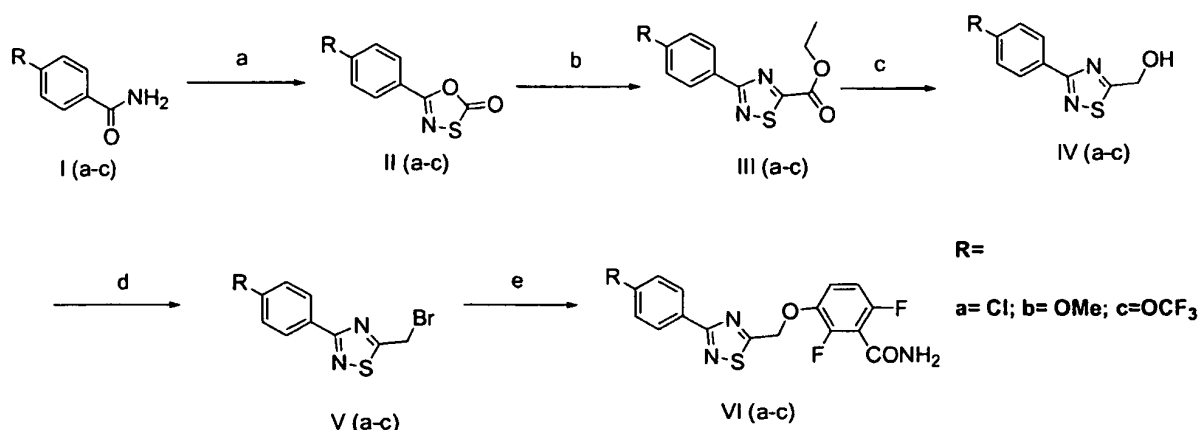
35 Los compuestos antibacterianos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes antibacterianos, en especial con los que tienen mecanismos de acción diferentes de los de los presentes compuestos. También se pueden administrar con los compuestos de la invención compuestos que tienen actividades distintas de la antibacteriana, por ejemplo, compuestos antiinflamatorios o antipiréticos.

40 Puesto que los compuestos con los que está relacionada la invención son activos como antibacterianos e inhiben el crecimiento bacteriano, también son útiles para tratar la contaminación bacteriana de un sustrato, tales como instrumentos de hospital o superficies de trabajo. Con el fin de tratar un sustrato contaminado, los compuestos se pueden aplicar en el sitio de dicha contaminación en una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano.

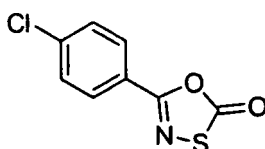
Los siguientes ejemplos ilustran la síntesis de compuestos con los que está relacionada la invención.

#### **Esquema - 1:**

45 (a) Cloruro de clorocarbonilsulfenilo, tolueno, 80°C, 3 h; (b) Cianoforniato de etilo, n-dodecano, 150°C, 20 h; (c) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 2 h; (d) PBr<sub>3</sub>, tolueno, 120°C, 5 min; (e) 2,6-Difluoro-3-hidroxi benzamida, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF.

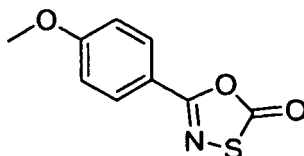


**5-(4-Clorofenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona: (II-a)**



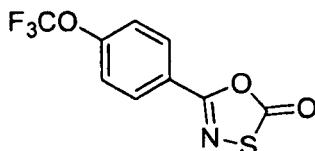
5 A una disolución de 4-clorobenzamida (0,25 g, 1,60 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de clorocarbonilsulfenilo (0,70 ml, 8,03 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 80°C durante 3h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla se concentró, se añadió éter dietílico y se lavó dos veces con agua, dos veces con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, otra vez con agua, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró a vacío para dar el producto (rendimiento bruto 0,520 g) con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación.

**5-(4-Metoxifenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona: (II-b)**



10 A una disolución de 4-metoxibenzamida (0,30 g, 1,10 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de clorocarbonilsulfenilo (0,80 ml, 9,92 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla se concentró, se añadió éter dietílico y se lavó dos veces con agua, dos veces con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, otra vez con agua, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró a vacío para dar el producto (rendimiento bruto 0,475 g) con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación.

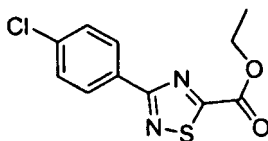
**5-(4-Trifluorometoxifenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona: (II-c)**



20 A una disolución de 4-trifluorometoxibenzamida (0,50 g, 2,43 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de clorocarbonilsulfenilo (0,50 ml, 6,09 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 90°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla se concentró, se añadió éter dietílico y se lavó dos veces con agua, dos veces con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, otra vez con agua, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró a vacío para dar el producto (rendimiento bruto 0,74 g) con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación. MS ES+ (264,18).

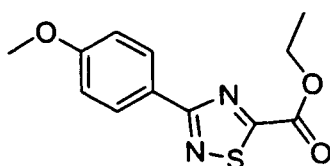
**Éster etílico del ácido 3-(4-clorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico: (III-a)**





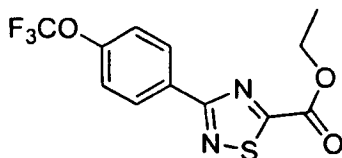
- 5 A una disolución de 5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (0,60 g, 2,80 mmol) en n-dodecano (0,80 ml) se añadió cianoformiato de etilo (1,10 ml, 11,20 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 20 h a 150°C. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), se añadió agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 20%) para obtener el producto (0,23 g, 30%).

**Éster etílico del ácido 3-(4-metoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico: (III-b)**



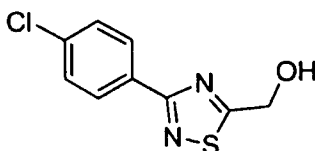
- 10 A una disolución de 5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (0,47 g, 2,24 mmol) en n-dodecano (0,70 ml) se añadió cianoformiato de etilo (0,90 ml, 8,10 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 20 h a 150°C. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), se añadió agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se lavó con éter dietílico para obtener el producto deseado (0,24 g, 40%). MS ES+ (265,08).

- 15 **Éster etílico del ácido 3-(4-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico: (III-c)**



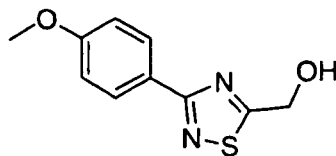
- 20 A una disolución de 5-(4-trifluorometoxifenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (0,74 g, 2,81 mmol) en n-dodecano (0,50 ml) se añadió cianoformiato de etilo (1,10 ml, 11,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 24 h a 150°C. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), se añadió agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 2%) para obtener el producto (0,11 g, 12%).

**[3-(4-Clorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol: (IV-a)**



- 25 A una disolución del éster etílico del ácido 3-(4-clorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico (0,20 g, 0,74 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,048 g, 1,26 mmol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con 2 ml de agua y se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío para obtener el producto (0,17 g) con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación.

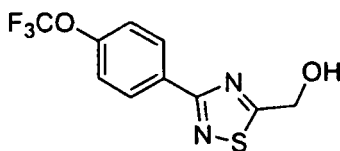
**[3-(4-Metoxifenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-metanol: (IV-b)**



5 A una disolución del éster etílico del ácido 3-(4-metoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico (0,24 g, 0,90 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,058 g, 1,54 mmol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con 2 ml de agua y se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 20%) para obtener el producto (0,072 g, 43%) con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación.

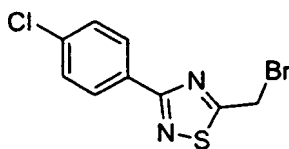
10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,87 (s, 3H), 5,16 (d, J= 5,60 Hz, 2H), 6,99 (d, J= 8,40 Hz, 2H) y 8,22 (d, J= 8,40 Hz, 2H).

**[3-(4-Trifluorometoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol: (IV-c)**



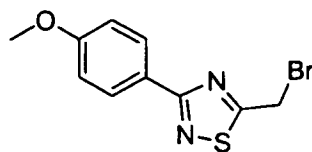
15 A una disolución del éster etílico del ácido 3-(4-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico (0,11 g, 0,35 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,022 g, 0,59 mmol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con 2 ml de agua y se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío para obtener el producto (0,10 g) con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación.

20 **5-Bromometil-3-(4-clorofenil)-[1,2,4]tiadiazol: (V-a)**



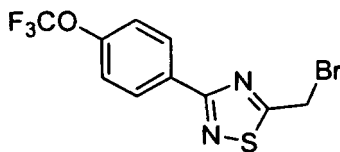
25 A una disolución de [3-(4-clorofenil)-[1,2,4] tiadiazol-5-il]-metanol (0,18 g, 0,80 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (0,11 ml, 1,19 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 120°C durante 15 min. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 10%) para obtener el producto deseado (0,08 g, 35%).

**5-Bromometil-3-(4-metoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol: (V-b)**

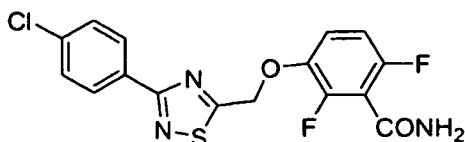


30 A una disolución de [3-(4-metoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol (0,07 g, 0,29 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (0,041 ml, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 120°C durante 15 min. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío para obtener el producto deseado (0,048 g, 53%).

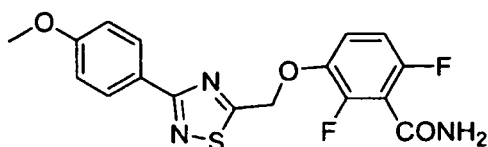
35

**5-Bromometil-3-(4-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol: (V-c)**

5 A una disolución de [3-(4-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol (0,10 g, 0,36 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (0,050 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 120°C durante 15 min. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío para obtener el producto deseado (0,11 g, 89%).

**Ejemplo 1: 3-[3-(4-Clorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2,6-difluorobenzamida: (VI-a)**

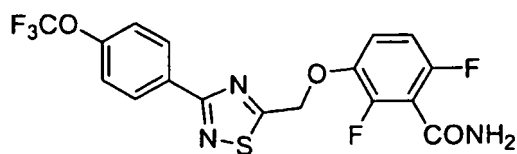
10 A una disolución de 5-bromometil-3-(4-clorofenil)-[1,2,4]tiadiazol (0,08 g, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2,6-difluoro-3-hidroxibenzamida (0,046 g, 0,26 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío, se añadieron 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 50%) para obtener el producto deseado (0,032 g, 76%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,82 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,90 (s ancho, 1H), 8,17 (s ancho, 1H) y 8,24 (d, J = 8,80 Hz, 2H). MS ES+ (382,19). HPLC (Xbridge C-18, 250 x 4,6 mm; 269 nm) Rt = 17,14 min, 99,42%.

**Ejemplo 2: 2,6-Difluoro-3-[3-(4-metoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-benzamida: (VI-b)**

25 A una disolución de 5-bromometil-3-(4-metoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol (0,048 g, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2,6-difluoro-3-hidroxibenzamida (0,027 g, 0,15 mmol) y carbonato potásico (0,76 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío, se añadieron 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 50%) para obtener el producto deseado (0,011 g, 30%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,83 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,90 (s ancho, 1H) y 8,18 (m, 3H). MS ES+ (378,17).

30 HPLC (Xbridge C-18, 250 x 4,6 mm; 278 nm) Rt = 15,55 min, 99,83%.

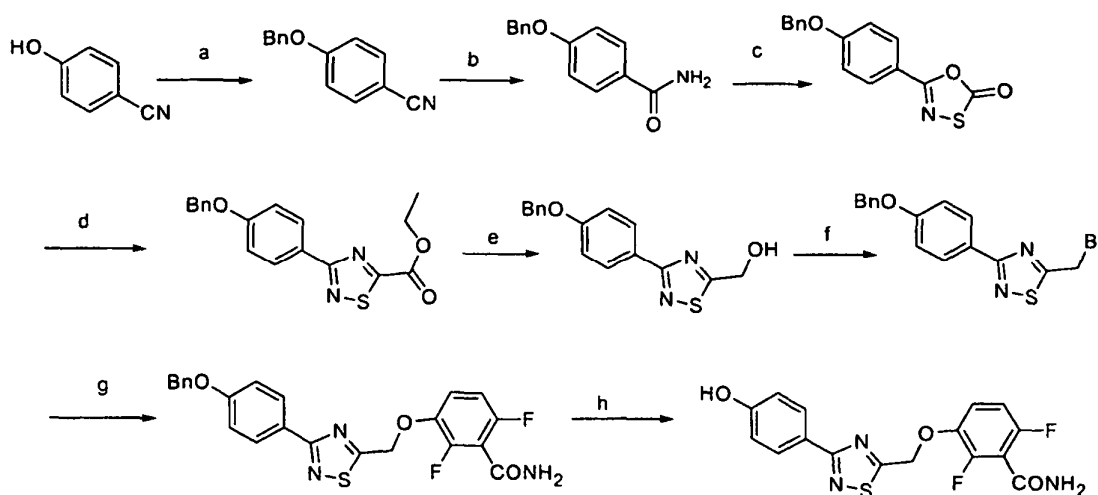
**Ejemplo 3: 2,6-Difluoro-3-[3-(4-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-benzamida: (VI-c)**



5 A una disolución de 5-bromometil-3-(4-trifluorometoxifenil)-[1,2,4]tiadiazol (0,11 g, 0,32 mmol) en DMF (5 ml) se  
 10 añadió 2,6-difluoro-3-hidroxibenzamida (0,056 g, 0,32 mmol) y carbonato potásico (0,16 g, 1,13 mmol). La mezcla de  
 reacción se agitó a 25°C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (seguimiento por  
 TLC), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío, se añadieron 30 ml de agua y se extrajo con  
 acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a  
 vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 50%) para obtener el producto  
 deseado (0,013 g, 9%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,83 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,57 (d, J= 8,40  
 Hz, 2H), 7,90 (s ancho, 1H), 8,17 (s ancho, 1H) y 8,35 (d, J= 8,40 Hz, 2H). MS ES+ (432,14). HPLC (Xbridge C-18,  
 250 x 4,6 mm; 262 nm) Rt = 17,31 min, 98,17%.

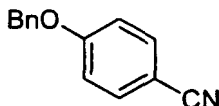
### Esquema-2:

(a) Bromuro de bencilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona; (b) KOH, terc-butanol, 78°C, 4 h; (c) Clo ruro de clorocarbonilsulfenilo,  
 tolueno, 90°C; (d) Cianoforniato de etilo, 1,2 diclorobenceno, 150°C; (e) NaBH<sub>4</sub>, EtOH ; (f) PBr<sub>3</sub>, tolueno, 120°C; (g)  
 2,6- Difluoro-3-hidroxibenzamida, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (h) Ácido metanosulfónico, DCM.



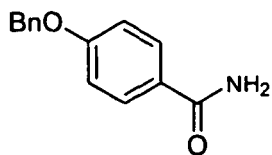
15

### 4-Benciloxibenzonitrilo



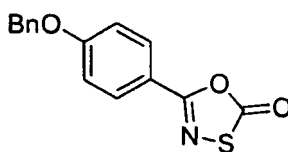
20 A una disolución enfriada con hielo de 4-hidroxibenzonitrilo (0,50 g, 4,19 mmol) en 10 ml of acetona se añadió  
 carbonato potásico (0,76 g, 5,49 mmol) seguido de bromuro de bencilo (0,32 ml, 2,73 mmol). La mezcla de reacción  
 se agitó a 25°C durante la noche en atmósfera de ni trógeno. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la  
 mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío, se añadieron 50 ml de agua y se extrajo con acetato de  
 etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El  
 residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 10%) para obtener el producto deseado  
 (0,75 g, 85%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5,11 (s, 2H), 7,03 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 5H) y 7,59 (d, J=  
 25 8,80 Hz, 2H).

### 4-Benciloxibenzamida



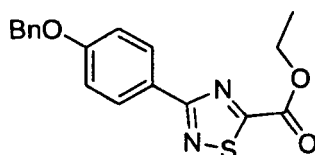
5 A una disolución de 4-benciloxibenzonitrilo (0,61 g, 2,91 mmol) en 15 ml de terc-butanol se añadió KOH en polvo fino (1,22 g, 21,78 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 h a 78°C. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), se añadió disolución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío, para obtener el producto (0,67 g) que se usó como estaba en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,12 (s, 2H), 7,03 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,31 (s ancho, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H) y 7,85 (m, 3H).

#### 5-(4-Benciloxifenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona



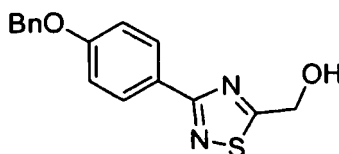
10 A una disolución de 4-benciloxibenzamida (0,25 g, 1,10 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió cloruro de clorocarbonilsulfenilo (0,18 ml, 2,20 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 90°C durante una noche. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla se concentró, se añadió éter dietílico y se lavó dos veces con agua, dos veces con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, otra vez con agua, y después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró a vacío para dar el producto (rendimiento bruto 0,310 g, 98%) que se usó como estaba en la siguiente etapa.

#### 15 Éster etílico del ácido 3-(4-benciloxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico



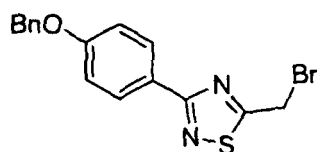
20 A una disolución de 5-(4-benciloxifenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (0,31 g, 1,08 mmol) en 1,2-diclorobenceno (2 ml) se añadió cianoformiato de etilo (0,43 ml, 4,35 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante una noche a 150°C. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), se añadió agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío, para obtener el producto (0,250 g, 65%). MS ES+ (341,12).

#### [3-(4-Benciloxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol



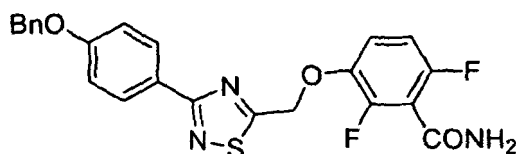
25 A una disolución de éster etílico del ácido 3-(4-benciloxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico (0,20 g, 0,59 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió borohidruro sódico (0,44 g, 1,17 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con 5 ml de agua y se concentró a vacío. Se añadieron 75 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 30%) para obtener el producto deseado (0,052 g, 30%).

#### 3-(4-Benciloxifenil)-5-bromometil-[1,2,4]tiadiazol



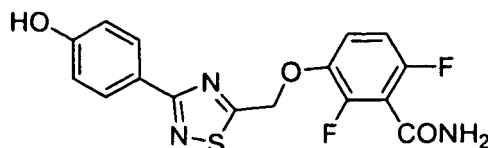
5 A una disolución de [3-(4-benciloxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol (0,052 g, 0,17 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (0,027 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 120°C durante 15 min. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la reacción se enfrió a 0°C, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío para obtener el producto deseado (0,043 g, 68%).

### 3-[3-(4-Benciloxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2,6-difluorobenzamida



10 A una disolución de 3-(4-benciloxifenil)-5-bromometil-[1,2,4]tiadiazol (0,04 g, 0,11 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2,6-difluoro-3-hidroxibenzamida (0,017 g, 0,10 mmol) y carbonato potásico (0,53 g, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío, se añadieron 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 40%) para obtener el producto deseado (0,025 g, 50%). MS ES+ (454,13).

### Ejemplo 4: 2,6-Difluoro-3-[3-(4-hidroxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-benzamida:



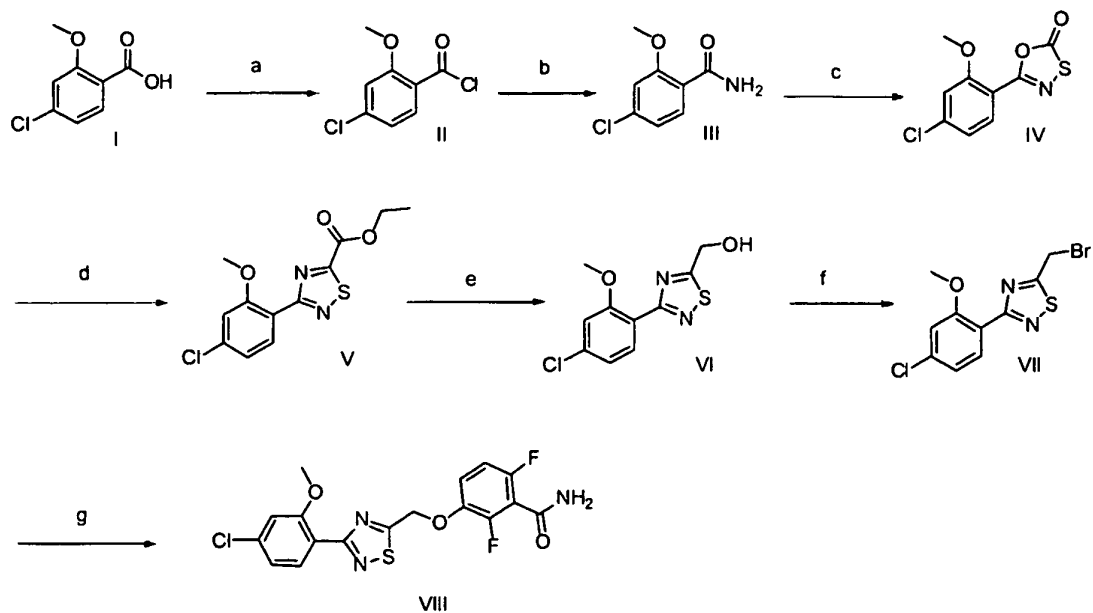
20 A una disolución de 3-[3-(4-benciloxifenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetoxi]-2,6-difluorobenzamida (0,020 g, 0,04 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (0,15 g, 1,50 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con 5 ml de agua y se concentró a vacío. Se añadieron 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó mediante lavados con éter dietílico y DCM para obtener el producto deseado (0,004 g, 25%).

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,79 (s, 2H), 6,90 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 8,07 (d, J= 8,40 Hz, 2H), 8,17 (s ancho, 1H) y 10,04 (s ancho, 1H), MS ES+ (364,16).

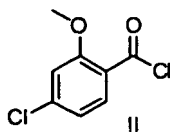
HPLC (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm) Rt = 4,81 min, 96,74%.

### Esquema-3:

30 (a) Cloruro de tionilo, tolueno, 80°C, 1 h; (b) NH<sub>3</sub> (g), THF; (c) Cloruro de clorocarbonilsulfenilo, tolueno, 90°C, 2 h; (d) Cianoforniato de etilo, 1,2- diclorobenceno, 150°C, 24 h; (e) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 2 h; (f) PBr<sub>3</sub>, tolueno, 60°C, 2 h; (g) 2,6-difluoro-3-hidroxibenzamida, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF.

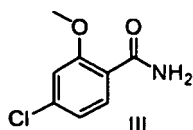


#### Cloruro de 4-cloro-2-metoxibenzoilo (II):



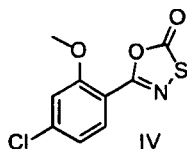
- 5 A una disolución de ácido 4-cloro-2-metoxibenzoico (1,0 g, 5,36 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,76 ml, 37,52 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), se evaporó el disolvente a vacío y se continuó como estaba a la siguiente etapa.

#### 4-Cloro-2-metoxibenzamida (III):



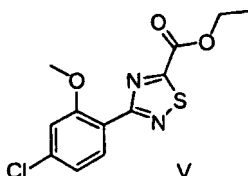
- 10 El cloruro de 4-cloro-2-metoxibenzoilo bruto (obtenido en la primera etapa) se disolvió en THF seco (25 ml) y se purgó con NH<sub>3</sub> (g) durante 10 min y después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado (0,82 g, 83% a lo largo de las dos etapas).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,90 (s, 3H), 7,09 (dd, J= 2,0 y 8,40 Hz respectivamente, 1 H), 7,22 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,61 (s ancho, 2H) y 7,78 (d, J= 8,40 Hz, 1H).

#### 5-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1,3,4-oxatiazol-2-ona (IV):



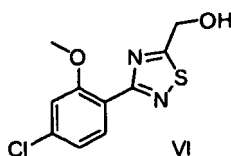
5 A una disolución de 4-cloro-2-metoxibenzamida (0,82 g, 4,42 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió cloruro de clorocarbonilsulfenilo (0,73 ml, 8,84 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 90°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC) se añadió agua seguido de extracción con éter dietílico (3 x 50 ml). La capa orgánica después se lavó secuencialmente con agua, NaHCO<sub>3</sub> al 10% (disolución acuosa) y finalmente otra vez con agua. Después la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (1,03 g, 96% de rendimiento bruto) con el que se continuó como estaba sin más purificación. MS: 244,16 (M+H)<sup>+</sup>.

**3-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo (V):**



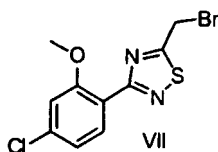
10 A una disolución de 5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,4-oxatiazol-2-ona (1,32 g, 5,42 mmol) en 1,2-diclorobenceno (5 ml) se añadió cianoformiato de etilo (2,20 ml, 21,67 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 24 h a 150°C. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se purificó como estaba (carga directa) por cromatografía ultrarrápida (100-200 M sílice, EtOAc-Hexano al 5%) para obtener el producto deseado (0,31 g, 19%). LCMS: 299,29 (M+H)<sup>+</sup>, 98,99%.

15 **(3-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanol (VI):**



20 A una disolución de 3-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo (0,31 g, 1,04 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió borohidruro sódico (0,098 g, 2,59 mmol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con 2 ml de agua y se centró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío para obtener el producto (0,22 g, 92%) con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación.

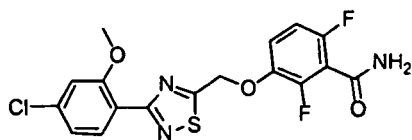
**5-(Bromometil)-3-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol (VII):**



25 A una disolución de (3-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanol (0,08 g, 0,31 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (49 µl, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 5%) para obtener el producto deseado (0,063 g, 64%). MS: 319 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5: 3-((3-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metoxi)-2,6-difluorobenzamida (VIII)**





VIII

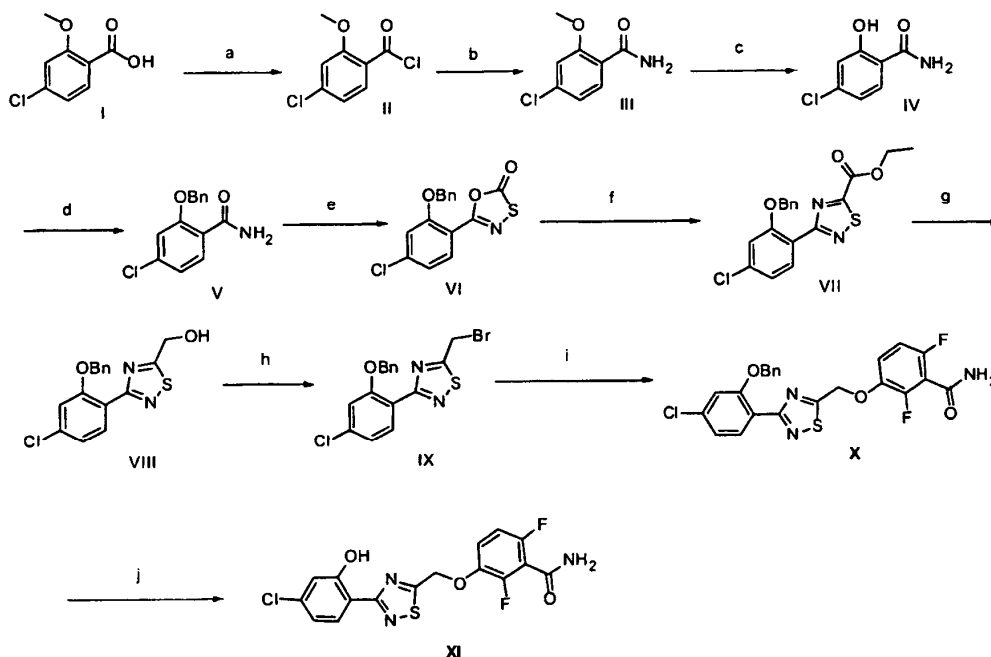
A una disolución de 5-(bromometil)-3-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol (0,06 g, 0,19 mmol) en DMF (4 ml) se añadió 2,6-difluoro-3-hidroxibenzamida (0,029 g, 0,17 mmol) y carbonato potásico (0,091 g, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min en atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío, se añadieron 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc al 100%) para obtener el producto deseado (0,02 g, 26%).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,86 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,30 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,86 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s ancho, 1H) y 8,17 (s ancho, 1H). MS: 412,11 (M+H)<sup>+</sup>.

HPLC (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm; 214 nm) Rt = 5,71 min, 95,48%.

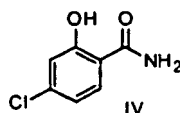
#### Esquema-4:

(a) Cloruro de tionilo, tolueno, 80°C, 1 h; (b) NH<sub>3</sub> (g), THF; (c) BBr<sub>3</sub>, DCM, -78°C, 2 h; (d) bromuro de bencilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetonitrilo; (e) Cloruro de clorocarbonilsulfenilo, tolueno, 90°C, 2 h; (f) Cianoforniato de etilo, 1,2-diclorobenceno, 150°C, 3 h; (g) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 2 h; (h) PBr<sub>3</sub>, tolueno, 100°C, 15 min; (i) 2,6-difluoro-3-hidroxibenzamida, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (j) Ácido metanosulfónico, DCM.



Preparación de los compuestos intermedios I-III de acuerdo con el esquema-3.

#### 4-Cloro-2-hidroxibenzamida (IV):

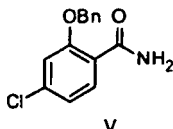


20

Una disolución de 4-cloro-2-metoxibenzamida (0,74 g, 3,99 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió a -78°C

seguido de la adición de  $\text{BBr}_3$  (1,15 ml, 11,96 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la disolución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se inactivó con agua. La disolución resultante se hizo básica con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y concentraron para obtener el producto deseado (0,608 g, 89%). MS: 172,33 (M+H)<sup>+</sup>.

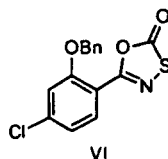
**2-(Benciloxi)-4-clorobenzamida (V):**



A una disolución de 4-cloro-2-hidroxibenzamida (0,608 g, 3,54 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  seco (1,71 g, 12,40 mmol) seguido de bromuro de bencilo (0,63 ml, 5,32 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), se añadió agua seguido de extracción con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se lavó repetidamente con hexano para eliminar el exceso de bromuro de bencilo dando como resultado el producto deseado (0,75 g, 81%).

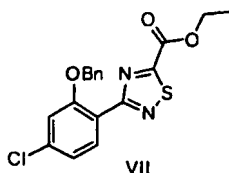
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,28 (s, 2H), 7,11 (dd,  $J = 2,0$  y  $8,40$  Hz respectivamente, 1H), 7,32 (d,  $J = 1,60$  Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,62 (s ancho, 1H) y 7,76 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H). MS: 262,24 (M+H)<sup>+</sup>.

**5-(2-(Benciloxi)-4-clorofenil)-1,3,4-oxatiazol-2-ona (VI):**



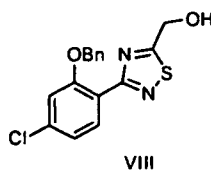
A una disolución de 2-(benciloxi)-4-clorobenzamida (0,103 g, 0,38 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió cloruro de clorocarbonilsulfenilo (63  $\mu\text{l}$ , 0,76 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC) se añadió agua seguido de extracción con éter dietílico (3 x 25 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua,  $\text{NaHCO}_3$  al 10% (disolución acuosa) y finalmente otra vez con agua. Después, la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (0,12 g, 94%) con el que se continuó como estaba sin más purificación. MS: 320,21 (M+H)<sup>+</sup>.

**3-(2-(Benciloxi)-4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo (VII):**



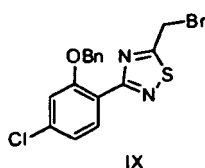
A una disolución de 5-(2-(benciloxi)-4-clorofenil)-1,3,4-oxatiazol-2-ona (0,15 g, 0,47 mmol) en 1,2-diclorobenceno (1 ml) se añadió cianoformiato de etilo (185  $\mu\text{l}$ , 1,88 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 3 h a  $150^\circ\text{C}$ . Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se purificó como estaba (carga directa) por cromatografía ultrarrápida (100-200 M sílice, EtOAc-Hexano al 2%) para obtener el producto deseado (0,02 g, 12%). MS: 375,18 (M+H)<sup>+</sup>.

**(3-(2-(Benciloxi)-4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanol (VIII):**



5 A una disolución de 3-(2-(benciloxi)-4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo (0,45 g, 1,20 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió borohidruro sódico (0,113 g, 3,0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la masa de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con 2 ml de agua y se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío para obtener el producto deseado (0,35 g, 88%) con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación.

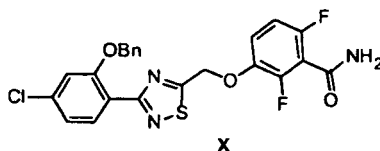
**3-(2-(Benciloxi)-4-clorofenil)-5-(bromometil)-1,2,4-tiadiazol (IX):**



10 A una disolución de 3-(2-(benciloxi)-4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanol (0,35 g, 1,05 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (0,16 ml, 1,58 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante 15 min. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío para obtener el producto deseado (0,33 g, 79% de rendimiento bruto), con el que se continuó a la siguiente etapa sin más purificación. MS: 395,05 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 6: 3-((3-(2-(Benciloxi)-4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metoxi)-2,6-difluorobenzamida (X)**

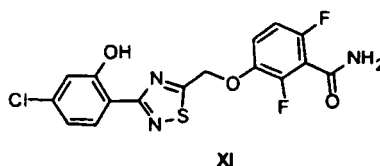


20 A una disolución de 3-(2-(benciloxi)-4-clorofenil)-5-(bromometil)-1,2,4-tiadiazol (0,33 g, 0,83 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron 2,6-difluoro-3-hidroxibenzamida (0,13 g, 0,75 mmol) y carbonato potásico (0,403 g, 2,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción (seguimiento por TLC), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a vacío, se añadieron 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 M, EtOAc-Hexano al 40%) para obtener el producto deseado (0,123 g, 30%).

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,30 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,29 (t, J= 7,20 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,53 (d, J= 7,20 Hz, 2H), 7,92 (d, J= 8,40 Hz, 2H) y 8,19 (s ancho, 1H). MS: 488,13 (M+H)<sup>+</sup>.

HPLC (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm; 214 nm) Rt = 6,51 min, 85,44%.

**Ejemplo 7: 3-((3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metoxi)-2,6-difluorobenzamida (XI)**



30 A una disolución de 3-((3-(2-(benciloxi)-4-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)metoxi)-2,6-difluorobenzamida (0,05 g, 0,10 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido metanosulfónico (0,50 ml, exceso) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se dejó con agitación a la misma temperatura durante 90 min. Tras completarse la reacción

(seguimiento por TLC), la disolución se enfrió a 0°C y se hizo básica con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (acuosa) seguido de extracción con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se lavó éter dietílico para obtener el producto deseado (0,012 g, 30%).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,87 (s, 2H), 7,10-7,16 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,92 (s ancho, 1H), 8,14 (d, J= 8,40 Hz, 1H), 8,19 (s ancho, 1H) y 11,05 (s ancho, 1H). MS: 398,01 (M+H)<sup>+</sup>.

HPLC (Acquity BEH C-18, 100 x 2,1 mm; 254 nm) Rt = 6,31 min, 91,69%.

#### **Ensayo de la concentración mínima inhibidora (CMI)**

- 10 Se ensayó la actividad antimicrobiana de los compuestos de esta invención ensayando la susceptibilidad en medio líquido o sólido. Las CMI para los compuestos frente a cada una de las cepas se determinaron mediante el procedimiento de microdilución de caldo o dilución de agar de acuerdo con las normas del Clinical Laboratories and Standards Institute, antes el National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical Laboratories and Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard-Seventh Edition. Document M7-A7. CLSI, Wayne, Pa, 2006; Clinical Laboratories and Standards Institute).

15 Se encontró que los compuestos de la presente invención tenían actividad antimicrobiana en el ensayo de la CMI descrito antes.

#### **Resultados**

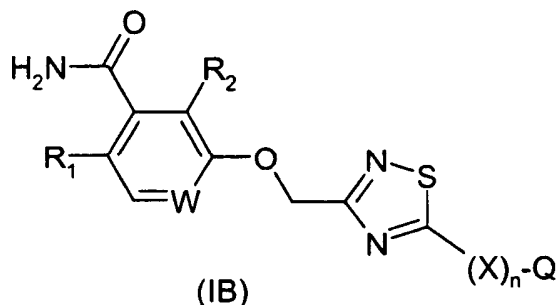
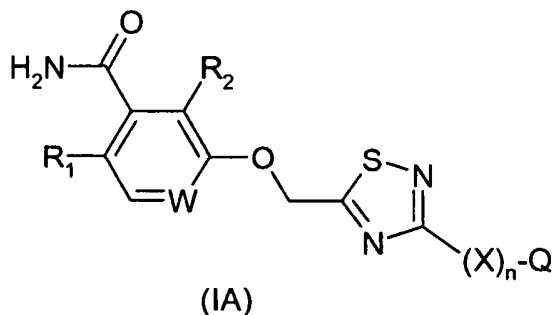
- 20 La tabla 1 muestra la concentración mínima inhibidora (CMI) de los ejemplos frente al organismo patógeno *Staphylococcus aureus* ATCC29213. Las actividades se clasificaron como "A" si la CMI era ≤0,125 microgramos/ml. "B" si la CMI era de 0,25 a 4 microgramos/ml y "C" si la CMI era mayor que 4 microgramos/ml.

Tabla 1. CMI para *Staphylococcus aureus*

| Ejemplo | Actividad | Ejemplo | Actividad |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 1       | A         | 5       | B         |
| 2       | A         | 6       | B         |
| 3       | A         | 7       | A         |
| 4       | B         | -       | -         |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es una tiadiazolilmetoxibenzamida o tiadiazolilmetoxipiridilamida sustituida de fórmula (IA) o (IB), o una sal del mismo:



5 en las que

W es =CH- o =N-;

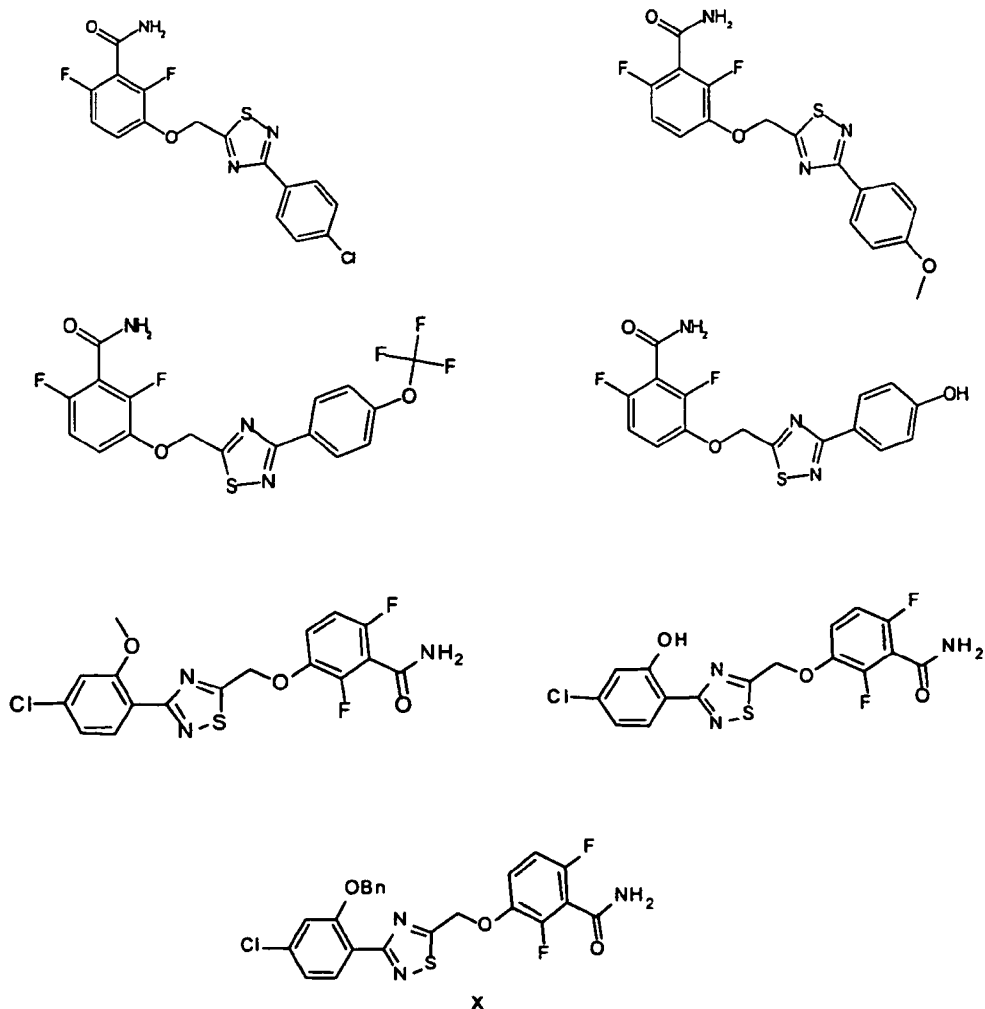
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean cada uno hidrógeno cuando W es =CH-;

n es 0 o 1;

10 X es -O-, -S-, o -CH<sub>2</sub>-; y

Q es (i) un radical fenilo, un radical naftilo, un radical carbocíclico o heteroarilo monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo, o un radical heteroarilo bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, estando cualquiera de estos radicales opcionalmente sustituido; o (ii) un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente interrumpido por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -C(=O)-, o -C(=O)-O-.

- 15
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que W es =CH-.
3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de flúor o cloro o uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno mientras que el otro es flúor o cloro.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la fórmula (IA).
- 20 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es fenilo opcionalmente sustituido.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es piridin-2-ilo o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido.
7. Un compuesto según la reivindicación 5 o reivindicación 6, en el que cualquier sustituyente opcional en Q se selecciona de metilo, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, etilo, ciclopropilo, oxo, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, ciano, acetilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, carbamato, -CONH<sub>2</sub>, nitro, -COOH y -CH<sub>2</sub>OH.
- 25 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que n es 0.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



y sus sales, en la que la abreviatura "Bn" significa "bencilo".

- 5 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Una composición antibacteriana que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento bacteriano, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.
- 15 14. Un procedimiento para tratar la contaminación bacteriana en un sustrato distinto de un cuerpo humano o animal, que comprende aplicar en el sitio de dicha contaminación bacteriana, una cantidad de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano.