



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 396**

51 Int. Cl.:
C07D 233/78 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03744644 .0**
96 Fecha de presentación : **12.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1482930**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54 Título: **Inhibidores de péptido-desformilasa.**

30 Prioridad: **13.03.2002 US 364423 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2011

73 Titular/es: **GlaxoSmithKline L.L.C.**
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, Pennsylvania 19102, US

72 Inventor/es: **Aubart, Kelly, M.;**
Bhat, Ajita;
Christensen, IV, Siegfried, B.;
Leber, Jack, Dale y
Liao, Xiangmin

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 396 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

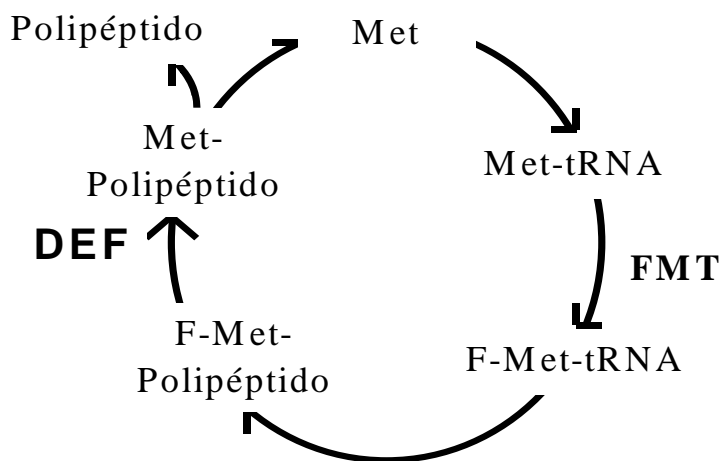
Inhibidores de péptido-desformilasa

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al uso de nuevos compuestos antibacterianos de N-formil-N-hidroxilamina, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como inhibidores de péptido-desformilasa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El iniciador bacteriano metionil-tRNA es modificado por metionil-tRNA-formiltransferasa (FMT) para producir formil-metionil-tRNA. La formil-metionina (f-Met) es seguidamente incorporada en el N terminal de los polipéptidos recientemente sintetizados. El polipéptido-desformilasa (PDF o Def) desformila a continuación los productos de traducción primarios para producir N metionil-polipéptidos. La mayor parte de las proteínas intracelulares son adicionalmente tratadas por metionina-amino-peptidasa (MAP) para producir el péptido maduro y metionina libre, que es reciclada. La PDF y la MAP son ambas esenciales para el crecimiento bacteriano, y la PDF es necesaria para la actividad de la MAP. Esta serie de reacciones se denomina el ciclo de la metionina (Figura 1).



15 Figura 1. El ciclo de la metionina.

Hasta la fecha, los genes homólogos de polipéptido-desformilasa han sido encontrados en bacterias, en plantas que contienen cloroplastos, en ratones y en seres humanos. Las proteínas de las plantas tienen una codificación nuclear, pero parece que portan una señal de localización de cloroplastos. Esto es congruente con la observación de que el RNA de cloroplastos y los procedimientos de síntesis de proteínas son altamente similares a los de las eubacterias. Aunque hay una información limitada sobre la expresión de proteínas de homólogos de genes de PDF de mamíferos (Bayer Aktiengesellschaft, documento de patente internacional WO 2001/42431) no se ha demostrado hasta la fecha ningún papel funcional para tales proteínas (Meinzel T. 2000, Parasitology Today, 16(4), 165-168).

25 La polipéptido-desformilasa se encuentra en todas las eubacterias para las que está disponible la información de la secuencia genómica de alta cobertura. La diversidad de secuencias entre homólogos de PDF es elevada, con tan solo un 20% de identidad entre secuencias distantemente relacionadas. Sin embargo, la conservación alrededor del sitio activo es elevada, con varios residuos completamente conservados, que incluyen una cisteína y dos histidinas que son necesarias para coordinar el metal del sitio activo (Meinzel, T. et al, 1997, Journal of Molecular Biology, 267, 740-761).

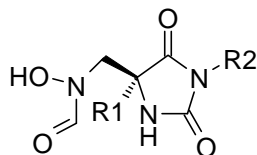
30 La PDF está reconocido que es una diana antibacteriana atractiva, ya que esta enzima se ha demostrado que es esencial para el crecimiento bacteriano in vitro (Mazel, D. et al, EMBO J. 13(4), 914-923, 1994), no se cree que esté involucrada en la síntesis de proteínas eucarióticas (Rajagopalan et al, J. Am. Chem. Soc. 119, 12418-12419, 1997), y es universalmente conservada en procariotas (Kozak, M. Microbiol. Rev. 47, 1-45, 1983). Por lo tanto, los inhibidores de PDF pueden servir potencialmente como agentes antibacterianos de amplio espectro. El documento de patente de los Estados Unidos US 5712300 describe compuestos útiles para tratar infecciones bacterianas específicas.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 La presente invención incluye los compuestos antibacterianos nuevos representados por la fórmula (I) posterior, y su uso como inhibidores de PDF.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos útiles en los presentes métodos se seleccionan a partir de la fórmula (I) siguiente:



(I)

en la cual,

- 5 R1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, alquilo C₁₋₂-Ar, y Ar;
- R2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-C9}, alquilo C_{1,4}-Ar', NR₄, NC(O)R₄, alquilo C_{2,4}-NR₃R₄, alquilo C_{1,3}-C(O)NR₃R₄, alquilo C_{1,3}-C(O)Ar', alquilo C_{2,3}-NHC(O)NR₃R₄, alquilo C_{2,3}-NHC(O)Ar', y alquilo C_{1,2}-SO₂R₄;
- R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, alquilo C_{1,2}-Ar, y Ar;
- 10 R4 es R3, Ar', o R4 puede tomarse junto con R3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, arilo, alcoxi C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres F), ariloxi, carboxi, oxo, hidroxil, amino, nitro y ciano, o que puede estar opcionalmente condensado a un arilo, un heteroarilo o un segundo anillo heterocíclico;
- 15 Ar se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, furilo y tienilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-C3}, CN, F, Cl, Br, e Y;
- Ar' se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, naftilo, furilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, benzofuranilo, indolilo, tiazolidinilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, y pirimidilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes del grupo que consiste en alquilo C_{1-C6}, alcoxi C_{1-C6}, (CH₂)₀₋₅CO₂R₁, C(O)N(R₁)₂, CN(CH₂)₀₋₅OH, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, N(R₁)₂, y NHC(O)R₁;
- 20 A es N(CHO)OH;
- X es NH, cuando Y es C(O), o X es CH₂ cuando Y es C(O) o CH₂.
- 25 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado unido por enlaces carbono-carbono. El grupo alquilo hidrocarbonado puede ser lineal, ramificado o cíclico.
- Como se usa en la presente memoria descriptiva, "arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo, que tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. "Arilo" incluye arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y grupos biarilo, todos los cuales
- 30 pueden estar opcionalmente sustituidos.
- Como se usa en la presente memoria descriptiva, "heterocíclico" se refiere a un anillo de tres a siete miembros que contienen uno o más restos heteroatómicos seleccionados entre S, SO, SO₂, O o N. Este anillo puede ser saturado o tener uno o más grados de insaturación. Ejemplos de restos "heterocíclicos" incluyen, pero sin limitación, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo.
- 35 Los compuestos preferidos útiles en la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:
- N-[(S)-1-Bencil-4-pentil-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[(S)-1,4-Dibencil-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[(S)-1-Bencil-4-butil-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[(S)-4-Butil-1-(3,4-diclorobencil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida;
- 40 N-[(S)-4-Butil-2,5-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletíl)-imidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[(S)-1-Bifenil-4-ilmetil-4-butil-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida;

N-[(S)-1-Bencil-4-ciclohexilmetil-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida;

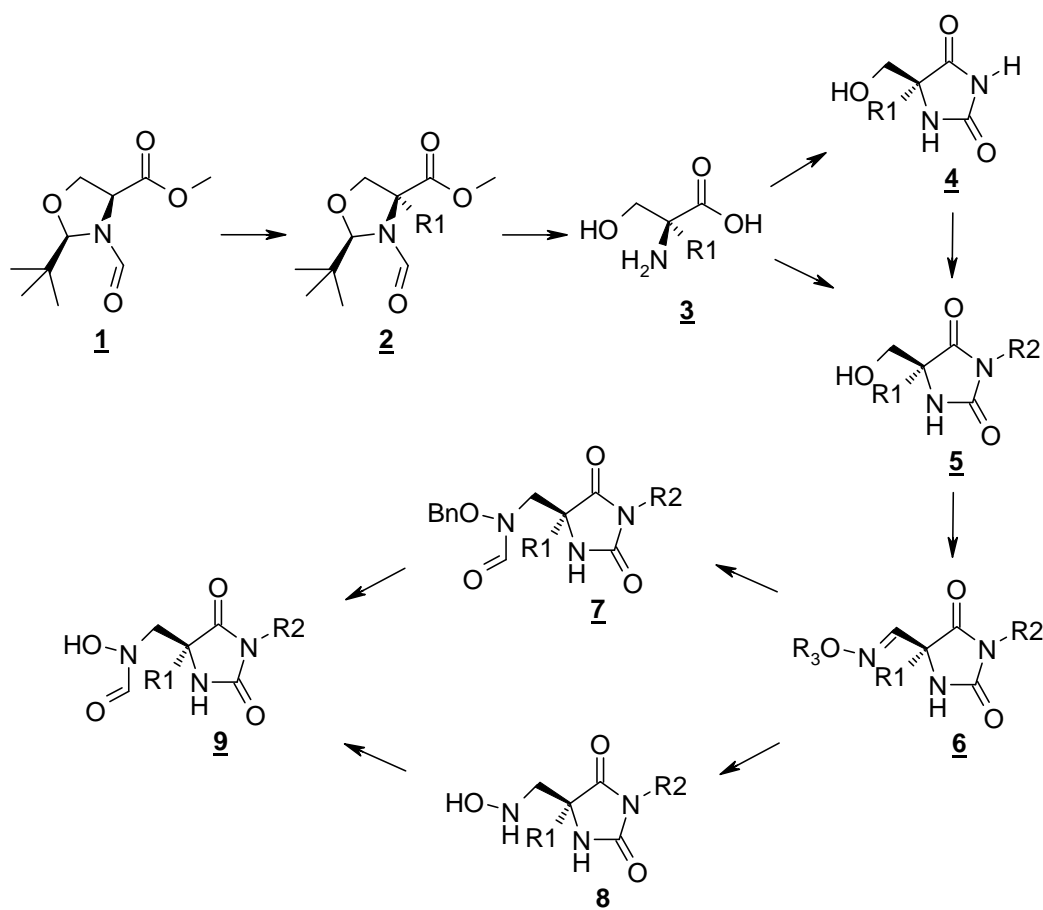
Éster metílico del ácido 2-[(S)-4-Butil-4-[(formilhidroxiamino)metil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilmetil]benzoico;

N-[(S)-4-Butil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida;

N-[(S)-1-(2-Benzofuran-2-il-2-oxoetil)-4-butil-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida.

- 5 También están incluidos en la presente invención las sales y complejos farmacéuticamente aceptables como las sales de hidrocloreto, hidrobromuro, trifluoroacetato, de sodio, potasio y magnesio. Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y diastereómeros están contemplados dentro del alcance de la presente invención.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según los siguientes esquemas representativos, que son ilustrativos de los métodos empleados y no deben concebirse como una limitación del alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones anejas. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante un procedimiento análogo al Esquema 1.

Esquema 1

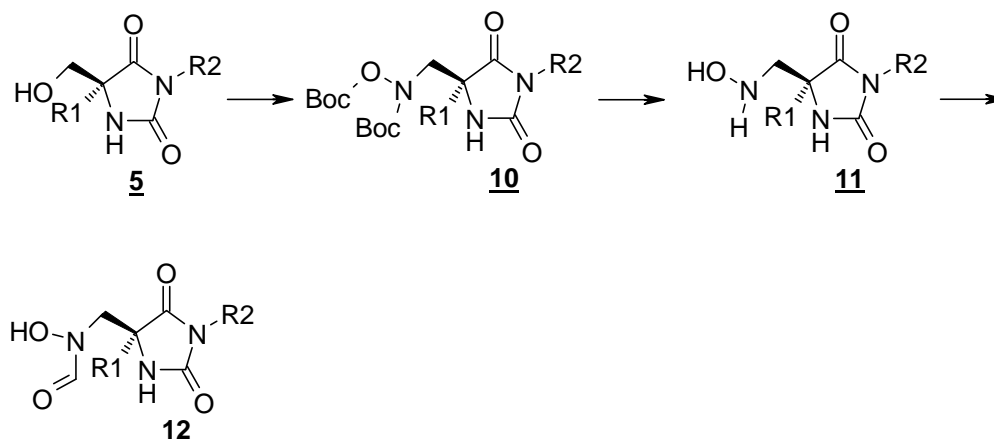


- 15 El derivado de oxazolidina 1-Esquema-1 se puede preparar a partir del éster metílico de L-serina como se describe en la bibliografía [D. Seebach, J.D. Aebi, M. Gander-Coquoz y R. Naef, Helv, Chim. Acta., 70, 1194 (1987)]. El tratamiento de 1-Esquema-1 con una base adecuada como bis(trimetilsilil)amida de sodio en presencia de un haluro reactivo R1X en un disolvente mixto de tetrahydrofurano/hexametilfosforamida (10:1) proporciona el éster 2-Esquema-1, que puede ser hidrolizado bajo condiciones ácidas para proporcionar serina α-sustituida 3-Esquema-1. El derivado de hidantoína N-sustituido 5-Esquema-1 puede ser preparado por tratamiento directo de 3-Esquema-1 con un isocianato R2NCO o, alternativamente, el tratamiento de 3-Esquema-1 con cianato de potasio proporciona la hidantoína 4-Esquema-1 que puede ser seguidamente alquilada con un haluro R2X. El alcohol 5-Esquema-1 puede ser oxidado con un reactivo adecuado como peryodinato de Dess-Martin para proporcionar el aldehído que puede ser tratado con O-bencil-hidroxi-lamina para proporcionar la oxima 6-Esquema-1. La reducción de la oxima 6-Esquema-1 con cianoborohidruro sódico seguido de tratamiento con el anhídrido mixto formado por ácido fórmico y anhídrido acético proporciona la formamida 7-esquema-1. Finalmente, la N-formil-N-hidroxi-lamina 8-Esquema-1 se
- 20
- 25

obtiene por hidrogenolisis de 7-Eschema-1 en un disolvente alcohólico en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón activo.

5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir del alcohol 5-Eschema-1 como se muestra en el Eschema 2. La reacción de Mitsunobu de 5-Eschema-2 proporciona el compuesto 9-Eschema-2. La separación de los grupos protectores bajo condiciones ácidas proporciona el derivado de hidroxilamina 10-Eschema-2. El tratamiento de 10-Eschema-2 con el anhídrido mixto formado a partir de ácido fórmico y anhídrido acético da lugar al compuesto N,O-formilado 11-Eschema-2, y la separación del grupo O-formilo por hidrólisis básica proporciona la N-formil-N-hidroxilamina 12-Eschema-2.

Esquema 2



Lo que antecede se puede comprender mejor mediante referencia a los siguientes Ejemplos que ilustran los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos de la invención, y no están concebidos para limitar el alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones anejas.

Ejemplo 1

Preparación de N-[(S)-1-bencil-4-butil-2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxi-formamida, SB-725291

1a. Éster metílico del ácido (2R,4S)-4-butil-2-terc-butil-3-formiloxazolidino-4-carboxílico

A una solución del éster metílico del ácido (2R,4S)-2-terc-butil-3-formiloxazolidino-4-carboxílico (4,6 g, 21,4 mmol) [véase D. Seebach, J.D. Aebi, M. Gander-Coquoz y R. Naef, *Helv. Chim. Acta.*, 70, 1194 (1987)] en THF seco (120 ml) bajo N₂ se añadió 1-yodobutano (12,2 ml, 106,8 mmol) y HMPA (12 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota durante 15 minutos una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (1 M, 32 ml, 32 mmol). Después de 2 h, la mezcla se calentó a 0°C y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (200 ml). La mezcla de reacción inactivada se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), seguidamente se secó (Na₂SO₄) y se filtró. La concentración del filtrado y una cromatografía rápida del residuo (20% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (4,0 g, 69%). MS(ES) m/e 272 [M+H]⁺.

1b. (S)-5-Butil-5-hidroxi-metil-imidazolidino-2,4-diona

Una solución del compuesto del Ejemplo 1a (4,0 g, 14,7 mmol) en 40 ml de HCl acuoso concentrado/dioxano (1:1) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se volvió a disolver en agua (15 ml). A esta solución se añadió hidróxido de potasio (1 g, 17,8 mmol) y cianato de potasio (2,39 g, 29,4 mmol) y la mezcla se calentó a 115°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató lentamente con HCl acuoso concentrado (5 ml) y seguidamente se llevó a reflujo durante 2 h. El disolvente se separó bajo vacío y el sólido resultante se extrajo con CH₂Cl₂/H₂O (2:1) (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar un sólido blanco (4,8 g) que se purificó por HPLC automatizada Gilson para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,85 g, 31%). MS(ES) m/e 187 [M+H]⁺.

1c. (S)-3-Bencil-5-butil-5-hidroxi-metil-imidazolidino-2,4-diona

A una solución del compuesto del Ejemplo 1b (0,13 g, 0,70 mmol) en MDF (3 ml) se añadió K₂CO₃ (0,1 g, 0,74 mmol) y bromuro de bencilo (0,087 ml, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se separó por filtración y la solución orgánica se purificó por HPLC automatizada Gilson para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,14 g, 73%). MS(ES) m/e 277 [M+H]⁺.

1d. O-Bencil-oxima de (S)-1-bencil-4-butil-2,5-dioxo-imidazolidino-4-carbaldehído

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 1c (0,14 g, 0,51 mmol) en 10 ml de acetonitrilo/diclorometano (1:1) a 0°C se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,32 g, 0,77 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y seguidamente se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, los disolventes orgánicos se separaron bajo vacío. El sólido blanco se disolvió en piridina (10 ml) y se trató con hidrocloreto de O-bencil-hidroxi-lamina (0,123 g, 0,77 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (25 ml) y se lavó con NaHCO₃

acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido se purificó por HPLC automatizada Gilson para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrónáceo (0,09 g, 47%). MS(ES) m/e 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1e. N-[(S)-1-Bencil-4-butil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il-metil]-N-benciloxi-formamida

- 5 Con agitación, se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (45 mg, 0,72 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 1d (0,09 g, 0,24 mmol) en ácido acético (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las extracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar la (S)-3-bencil-5-(benciloxiamino-metil)-5-butil-imidazolidino-2,4-diona en bruto, MS(ES) m/e 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 El intermedio en bruto anterior se disolvió en diclorometano (5 ml). A esta solución se añadió trietilamina (0,035 ml) y seguidamente anhídrido mixto recientemente preparado (preparado calentando una mezcla de 0,019 ml de ácido fórmico y 0,045 ml de anhídrido acético a 50°C durante 1 h y enfriando a temperatura ambiente). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y seguidamente se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC automatizada Gilson para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,06 g, 62%). MS(ES) m/e 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1f. N-[(S)-1-Bencil-4-butil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il-metil]-N-hidroxiformamida

- 20 El compuesto del Ejemplo 1e (0,06 g, 0,15 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se agitó bajo una presión de hidrógeno en un balón en presencia de paladio sobre carbono activado (0,02 g) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC automatizada Gilson para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,04 g, 84%). MS(ES) m/e 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procediendo de una manera similar, pero sustituyendo los intermedios anteriores con los apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-[(S)-1-Bencil-4-ciclohexilmetil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il-metil]-N-hidroxiformamida, MS(ES) m/e 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 Éster metílico del ácido 2-[(S)-4-butil-4-[(formil-hidroxi-amino)metil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il-metil]benzoico, MS(ES)m/e 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-[(S)-4-Butil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il-metil]-N-hidroxiformamida, MS(ES) m/e 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

- 30 Preparación de N-[(S)-4-butil-2,5-dioxo-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-imidazolidin-4-il-metil]-N-hidroxiformamida, SB-736063

3a. (S)-5-Butil-5-hidroximetil-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-imidazolidino-2,4-diona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1c, con la excepción de que se sustituyó bromuro de bencilo con 2-bromo-1-feniletanona, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (93%). MS(ES) m/e 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 35 3b. N-[(S)-4-Butil-2,5-dioxo-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-imidazolidin-4-il-metil]-N-(terc-butoxicarboxi-carboniloxi)-carbamato de terc-butilo

- 40 El compuesto del Ejemplo 3a (0,15 g, 0,49 mmol) y N-(terc-butoxicarboxi-carboniloxi)-carbamato de terc-butilo (0,18 g, 0,74 mmol) se disolvieron en THF (3 ml) bajo N_2 a 0°C. A esta solución se añadió una solución previamente mezclada de tributil-fosfina (0,19 ml, 0,74 mmol) y azodicarboxilato de di-t-butilo (0,176 g, 0,74 mmol) en THF (2 ml) bajo N_2 a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 1 h, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC automatizada Gilson para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,11 g, 42%). MS(ES) m/e 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3c. N[(S)-4-Butil-2,5-dioxo-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-imidazolidin-4-il-metil]-N-hidroxiformamida

- 45 El compuesto del Ejemplo 3b (0,11 g, 0,21 mmol) se disolvió en 15% de TFA/1,2-dicloroetano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con trietilamina (0,3 ml) y seguidamente con anhídrido mixto recientemente preparado (0,031 ml de ácido fórmico y 0,069 ml de anhídrido acético, 50°C, 1 h). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente orgánico se separó bajo vacío, y se añadió metanol (10 ml) y seguidamente Na_2CO_3 acuoso saturado (3 ml) con agitación vigorosa. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el sólido se extrajo con 30% de metanol/diclorometano (3 x 5 ml). Las extracciones combinadas se filtraron y se concentraron, y el residuo resultante se purificó por HPLC automatizada Gilson para proporcionar el compuesto del título

en forma de un sólido blanco (0,03 g, 41%). MS(ES) m/e 348 [M+H]⁺.

Procediendo de una manera similar, pero sustituyendo los intermedios anteriormente descritos con los apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-[(S)-4-Butil-1-(3,4-diclorobencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida, MS(ES) m/e 388 [M+H]⁺.

5 N-[(S)-1-Bifenil-4-ilmetil-4-butil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida, MS(ES) m/e 396 [M+H]⁺.

N-[(S)-1-(2-Benzofuran-2-il-2-oxo-etil)-4-butil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida, MS(ES) m/e 388 [M+H]⁺.

Con una manipulación y protección apropiadas de cualquier funcionalidad química, la síntesis de los restantes compuestos de fórmula (I) se realiza por métodos análogos a los descritos.

10 Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas. Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados de una manera estándar para antibióticos, por ejemplo, por vía oral, parenteral, sublingual, dérmica, transdérmica, rectal, a través de inhalación o por medio de administración bucal.

20 Las composiciones de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son activas cuando se proporcionan por vía oral, se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas, cremas y pastillas. Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromático o colorante. Cuando la composición está en la forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de estos vehículos incluyen estearato de magnesio, alabastro, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en la forma de una cápsula, es adecuada cualquier rutina de encapsulación, por ejemplo, usando los vehículos anteriormente mencionados en una envoltura de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en la forma de una cápsula de envoltura de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, o son incorporados en una envoltura de cápsula de gelatina blanda.

30 Las composiciones parenterales normales consisten en una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo acuoso o no acuoso esterilizado, que contiene opcionalmente un aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

Las composiciones normales para una inhalación están en la forma de una solución, suspensión o emulsión que puede ser administrada en forma de un polvo seco en la forma de un aerosol, usando un propelente convencional como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

35 Una formulación normal para supositorios comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es activo cuando se administra de esta forma, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles polímeros, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

40 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas normales comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, ungüento, loción o pasta, o están en la forma de un emplaste, parche o membrana medicadas.

Preferentemente, la composición está en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de forma que el paciente pueda administrar una dosis única.

45 Cada unidad de dosificación para una administración oral contiene adecuadamente de 0,1 mg a 500 mg/kg y, preferentemente, de 1 a 100 mg/kg, y cada unidad de dosificación para una administración parenteral contiene adecuadamente de 0,1 mg a 100 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como el ácido libre. Cada unidad de dosificación para una administración intranasal contiene adecuadamente 1-400 mg y, preferentemente, 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica contiene adecuadamente 0,01 a 5,0% de un compuesto de fórmula (I).

50 El régimen de dosificación diaria para una administración oral es adecuadamente de forma aproximada 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para una administración parenteral es adecuadamente de forma aproximada 0,001 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diaria para una administración intranasal y una inhala-

ción oral es adecuadamente de forma aproximada 10 a aproximadamente 500 mg/persona. El ingrediente activo puede ser administrado de 1 a 6 veces al día, suficiente para exhibir la actividad deseada.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención.

- 5 La actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) se demuestra por medio del siguiente ensayo:

Ensayo biológico

10 La actividad de PDF de *S. aureus* o *E. coli* se mide a 25°C, usando un ensayo continuo asociado a enzimas desarrollado por Lazennec & Meinel, (1997) "Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase" Anal. Biochem. 244 pag. 180-182, con modificaciones menores. La mezcla de reacción está contenida en 50 µl con tampón de fosfato de potasio 50 mM (pH 7,6), NAD 15 mM y 0,25 U de formiato-deshidrogenasa. El péptido del sustrato, f-Met-Ala-Ser, se incluye a la concentración K_M . La reacción se provoca con la adición de enzima Defl 10 nM, y la absorbancia se verifica durante 20 minutos a 340 nm.

Ensayo de actividad antimicrobiana

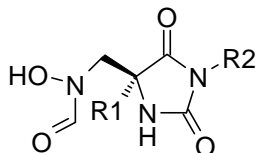
15 La actividad antimicrobiana de las células completas se determinó por microdilución de caldos de cultivo usando el procedimiento recomendado por la institución National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (incorporado como referencia a la presente memoria descriptiva). El compuesto fue ensayado en diluciones en serie de dos veces que variaron en el intervalo de 0,06 a 64 mcg/ml. Se evaluó un conjunto de 12 cepas en el ensayo. El conjunto consistió en las siguientes cepas de laboratorio: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Staphylococcus aureus* WCUH29, *Enterococcus faecalis* 1, *Enterococcus faecalis* 7, *Haemophilus influenzae* Q1, *Haemophilus influenzae* NEMC1, *Moraxella catarrhalis* 1502, *Streptococcus pneumoniae* 1629, *Streptococcus pneumoniae* N1387, *Streptococcus pneumoniae* N1387, *E. coli* 7623 (Acr ABEFD+) y *E. coli* 120 (AcrAB-). La concentración inhibidora mínima (MIC) se determinó como la concentración más baja de compuesto que inhibía un crecimiento visible. Se usó un lector especular para ayudar a la determinación del punto final de la MIC.

25 La descripción que antecede describe completamente la invención, incluidas sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente descritas en la presente memoria descriptiva están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción precedente, puede utilizar la presente invención hasta su alcance más completo. Por lo tanto, los ejemplos de la presente memoria descriptiva deben concebirse meramente como ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención en modo alguno. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo, se describen como sigue.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (I):



5

(I)

en la cual,

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, alquilo C₁₋₂-Ar, y Ar;

10 R2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-C9}, alquilo C₁₋₄-Ar', NHR₄, NHC(O)R₄, alquilo C₂₋₄-NR₃R₄, alquilo C₁₋₃-C(O)NR₃R₄, alquilo C₁₋₃C(O)Ar', alquilo C₂₋₃-NHC(O)NR₃R₄, alquilo C₂₋₃-NHC(O)Ar', y alquilo C₁₋₂-SO₂R₄;

R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, alquilo C₁₋₂Ar, y Ar;

15 R4 es R3, Ar', o R4 puede tomarse junto con R3 y el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, arilo, alcoxi C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con de uno a tres F), ariloxi, carboxi, oxo, hidroxil, amino, nitro y ciano, o que puede estar opcionalmente condensado a un arilo, un heteroarilo o un segundo anillo heterocíclico;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, furilo y tienilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_{1-C3}, CN, F, Cl, Br, e Y;

20 Ar' se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, naftilo, furilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, benzofuranilo, indolilo, tiazolidinilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirrolilo, y pirimidilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes del grupo que consiste en alquilo C_{1C6}, alcoxi C_{1C6}, (CH₂)₀₋₅CO₂R₁, C(O)N(R₁)₂, CN(CH₂)₀₋₅OH, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, N(R₁)₂, y NHC(O)R₁;

25 A es N(CHO)OH;

X es NH, cuando Y es C(O), o X es CH₂ cuando Y es C(O) o CH₂;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

N-[(S)-1-Bencil-4-pentil-2,5-dioximidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida;

30 N-[(S)-1,4-Dibencil-2,5-dioximidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida;

N-[(S)-1-Bencil-4-butil-2,5-dioximidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida;

N-[(S)-4-Butil-1-(3,4-diclorobencil)-2,5-dioximidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida;

N-[(S)-4-Butil-2,5-dioxo-1-(2-oxo-2-feniletil)-imidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida;

N-[(S)-1-Bencil-4-ciclohexilmetil-2,5-dioximidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida;

35 Éster metílico del ácido 2-[(S)-4-Butil-4-[(formilhidroxiamino)metil]-2,5-dioximidazolidin-1-ilmetil] benzoico;

N-[(S)-4-Butil-1-(2-morfolin-4-il-etil)-2,5-dioximidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida; y

N-[(S)-1-(2-Benzofuran-2-il-2-oxoetil)-4-butil-2,5-dioximidazolidin-4-ilmetil]-N-hidroxiformamida;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso

en terapia.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una infección bacteriana.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha reivindicado en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2 o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto según la reivindicación 1 o 2 que es un hidrocloreto, hidrobromuro, trifluoroacetato, o una sal de sodio, potasio o magnesio.