

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 664**

51 Int. Cl.:  
**C07C 259/04** (2006.01)  
**C07D 333/10** (2006.01)  
**A61K 31/38** (2006.01)  
**A61K 31/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02756123 .2**  
96 Fecha de presentación: **04.06.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1399416**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2004**

54 Título: **INHIBIDORES DE PÉPTIDO DESFORMILASA.**

30 Prioridad:  
**05.06.2001 US 295963 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.02.2012**

73 Titular/es:  
**GLAXOSMITHKLINE LLC**  
**ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH**  
**STREET**  
**PHILADELPHIA, PA 19102, US**

72 Inventor/es:  
**CHRISTENSEN, IV, Siegfried, B.;**  
**CUMMINGS, Maxwell, D. y**  
**KARPINSKI, Joseph, M.**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 374 664 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).

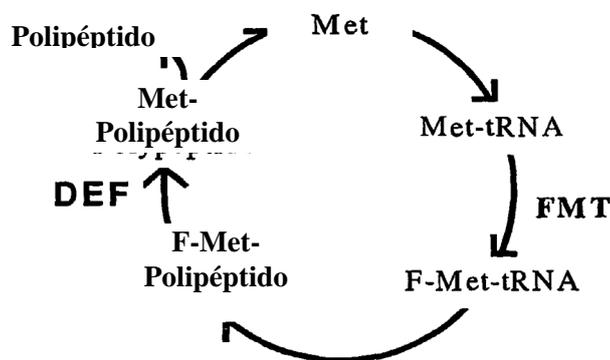
## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de péptido desformilasa.

La presente invención se refiere al uso de nuevos compuestos antibacterianos y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como inhibidores de la desformilasa de péptidos.

5 **Antecedentes de la invención**

El iniciador bacteriano de metionil-ARNt se modifica por la metionil-ARNt formiltransferasa (FMT) para producir formil-metionil-ARNt. La formil-metionina (f-Met) se incorpora a continuación en el extremo N-terminal de los polipéptidos recién sintetizados. La polipéptido desformilasa (PDF o Def) desformila los productos principales de la traducción para producir N-metionil-polipéptidos. La mayoría de las proteínas intracelulares son procesadas posteriormente por la metionina amino peptidasa (MAP) para producir el péptido maduro y la metionina libre, la cual se recicla. La PDF y la MAP son ambas esenciales para el crecimiento bacteriano y la PDF es necesaria para la actividad de MAP. Esta serie de reacciones se denomina el ciclo de la metionina (figura 1)



**Figura 1. El ciclo de la metionina**

Hasta la fecha, se han encontrado genes homólogos a la polipéptido desformilasa en bacterias, en vegetales que contienen cloroplastos, en ratones y en seres humanos. Las proteínas vegetales se codifican en el núcleo pero parece que son portadoras de una señal de localización para el cloroplasto. Esto es compatible con la observación de que el ARN de cloroplastos y los procesos de síntesis de proteínas son muy similares a los de las eubacterias. Hasta la fecha no se ha mostrado ninguna información sobre la expresión proteica de homólogos del gen PDF de mamíferos o del papel funcional de dichas proteínas (Meinzel T. 2000, Parasitology Today, 16(4), 165-168).

La polipéptido desformilasa se encuentra en todas las eubacterias en las que está disponible una información muy amplia sobre la secuencia genómica. La diversidad de las secuencias entre los homólogos de PDF es alta, con sólo 20% de coincidencia entre secuencias relacionadas de forma lejana. Sin embargo, la conservación alrededor del sitio activo es muy alta, 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, 749-761).

La PDF se reconoce por ser una diana antibacteriana atractiva, ya que se ha demostrado que esta enzima es esencial para el crecimiento bacteriano in vitro (Mazel, D. et al., EMBO J. 13 (4), 914-923, 1994), no está implicada en la síntesis proteica eucariótica (Rajagopalan et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 12418-12419, 1997), y se conserva universalmente en procariontes (Kozak, M. Microbiol. Rev., 47,1, -45, 1983). Por lo tanto, los inhibidores de la PDF pueden servir potencialmente como agentes antibacterianos de amplio espectro.

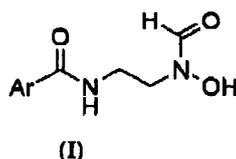
WO99/39704A describe el uso de derivados de N-formil hidroxilamina como agentes antibacterianos.

**Compendio de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas *N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-arilamidas con actividad inhibidora de polipéptido desformilasa bacteriana representada por la Fórmula (I) siguiente, y su uso como inhibidores de PDF.

**Descripción detallada de la invención**

Los compuestos útiles en los métodos presentes se seleccionan de la Fórmula (1) siguiente o sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables:



en donde:

Ar es 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, incluyendo grupos aromáticos carbocíclicos, heterocíclicos y biarílicos, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos, donde dicho grupo se selecciona del grupo que consiste en fenilo, azaindolilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, pirazinilo, bencenotiofenilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, naftilo, oxazolilo, isotiazolilo, benzotiafenilo, furilo, piridazinilo, tienilo, benzofurilo, triazolilo, imidazolilo, y tiazolilo; de tal manera que Ar puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos hidrocarbonados opcionalmente sustituidos unidos entre sí por enlaces sencillos carbono-carbono, donde dicho grupo puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno a nueve carbonos, hidroxilo, amino, hidroxialquilo de uno a nueve carbonos, alcoxialquilo, en donde los grupos alquilo y alquilenos son de uno a nueve carbonos independientemente, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, carboxi y alcoxicarbonilo.

Tal y como se emplea en esta memoria, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado unido por enlaces sencillos de carbono-carbono. El grupo hidrocarbonado alquilo puede ser lineal o ramificado.

Tal como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático con al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta dos sistemas anulares conjugados o condensados. El término "arilo" incluye grupos biarilo carbocíclicos, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos.

Los compuestos preferidos útiles en la presente invención se eligen del grupo formado por:

3,4-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

3-Trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

2-Metoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

*N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida;

*N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-tiofen-3-il-carboxamida;

*N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

3-Cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida;

5-Cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida;

3,5-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

2-Cloro-5-trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

3-Fenoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

2,6-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

6-Metoxi-2,3,5-tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

5-Fenoxi-2-cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

Ácido 2-cloro-5-fenoxibenzoico;

2-Cloro-5-benciloxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

2-Cloro-5-metoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

2-Cloro-5-hidroxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

6-Hidroxi-2,3,5-tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

5-Cloro-4-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]amido-bencimidazol;

y sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables.

Compuestos más preferidos útiles en la presente invención se eligen del grupo formado por:

2,3-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

5 2,3,5-Tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

2,5-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

5-Bromo-2-cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida;

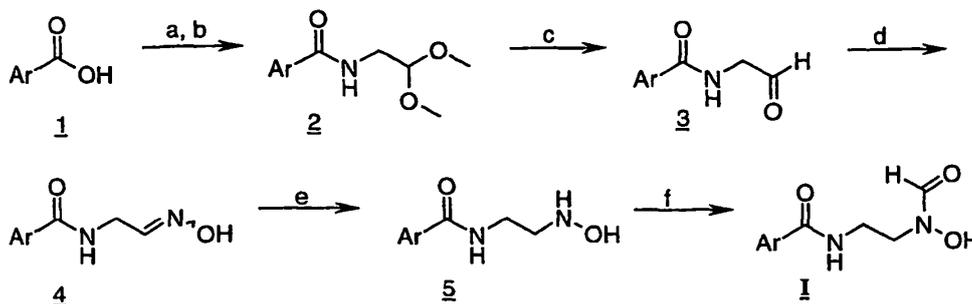
y sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables.

10 También se incluyen en la presente invención sales y complejos farmacéuticamente aceptables. Se prefieren las sales de hidrocioruro, hidrobromuro y trifluoroacetato. Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y diastereómeros se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

15 Los compuestos y métodos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que son meramente ilustrativos de los métodos por los que se pueden preparar los compuestos de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención, según se define en las reivindicaciones anejas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema 1.

Esquema 1



20 a)  $(\text{COCl})_2$ , DMF, DCM; b) dimetil acetal de aminoacetaldehído, TEA, DCM 0°C; c) THF, HCl 6N; d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , NaOAc, MeOH; e)  $\text{NaCNBH}_3$ , HCl, MeOH, 0°C; f)  $\text{HCO}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , piridina, 0°C.

25 Los ácidos arilcarboxílicos (1) se pueden adquirir o preparar por métodos conocidos en la literatura científica. La conversión de (1) en el cloruro de ácido y la aminación con el dimetil acetal de aminoacetaldehído proporciona la amida (2). La desprotección con HCl 6N en THF y el tratamiento del aldehído resultante (3) con hidroxilamina y acetato de sodio en MeOH proporciona la oxima (4). La reducción de la oxima para dar la hidroxiilamina (5) se lleva a cabo con  $\text{NaCNBH}_3$  en MeOH en condiciones ácidas. Finalmente, la *N*-formil-*N*-hidroxiilamina (I) se obtiene por tratamiento de la hidroxiilamina en piridina con el anhídrido mezclado formado a partir de ácido fórmico y anhídrido acético.

30 Lo anterior se entenderá mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos que ilustran los métodos con los que se pueden preparar los compuestos de la invención y que no pretenden limitar el alcance de la invención tal y como se define en las reivindicaciones anejas.

Ejemplo 1

Preparación de 2,3-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

a) 2,3-Dicloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida

35 A una solución de ácido 2,3-diclorobenzoico (27,5 g, 0,14 mol) en diclorometano (400 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,14 mol, 12,6 mL) y DMF (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el cloruro de 2,3-diclorobenzoilo resultante se enfrió a 0°C.

Al cloruro de ácido anterior, se añadió una mezcla de dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,14 mol, 15,7 mL) y

trietilamina (0,32 mol, 44,2 mL) en diclorometano (150 mL) a lo largo de 0,25 h. La mezcla se agitó durante 0,3 h adicionales, se lavó con agua (300 mL), con HCl 1N frío (600 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (40 g, 100%) como un aceite claro de color marrón pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, j = 1,6 Hz, 1H); 7,38 (m, 2H); 4,50 (t, j = 5,1 Hz, 1H); 3,63 (t, j = 5,4 Hz, 2H); 3,45 (s, 6H).

5 b) 2,3-Dicloro-*N*-(2-oxo-etil)-benzamida

Una solución de 2,3-dicloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida (40 g, 0,14 mol) en THF (500 ml) y HCl 6N (500 mL) se agitó durante 1,5 h. El THF se separó *in vacuo*, se añadió salmuera (200 mL) y la reacción se extrajo (4 X 100 mL) con diclorometano/MeOH (9: 1). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (33 g, 100%) como un aceite claro de color marrón pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,75 (s, 1 H); 7,58-7,25 (m, 3H); 4,42 (d, j = 4,8 Hz, 2H).

15 c) 2,3-Dicloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida

A una solución de 2,3-dicloro-*N*-(2-oxo-etil)-benzamida (33 g, 0,14 mol) en MeOH (500 mL) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (20 g, 0,28 mol) y acetato de sodio (23,6 g, 0,28 mol). La mezcla se agitó 1,5 h y el MeOH se separó *in vacuo*. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (200 mL) y diclorometano/MeOH (9:1; 100 ml). La capa acuosa se extrajo (4 X 100 mL) con diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (34,3 g, 96%) como una mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans* como un aceite claro de color marrón pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,66 (m, 1H); 7,45 (m, 3H); 6,78 (t, j = 4,1 Hz, 0,5H); 4,30 (d, j = 4,1 Hz, 1H); 4,12 (d, j = 5,3 Hz, 1H).

20 d) 2,3-Dicloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida

A una solución de 2,3-dicloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida (34,3 g, 0,14 mol) en MeOH (700 mL) en atmósfera de argón a 0°C se añadió naranja de metilo (0,01 g) seguido de una solución saturada de MeOH/HCl hasta que se observó un color rojo persistente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (10,5 g, 0,17 mol) secuencialmente con MeOH/HCl saturado a lo largo de 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó 1 h más y el MeOH se separó *in vacuo*. El residuo se repartió entre HCl 3 N (300 mL) y diclorometano (300 mL). La fase orgánica se extrajo con HCl 3 N (2 X 200 mL). Los extractos acuosos combinados se lavaron con diclorometano, se alcalinizaron con NaOH diluido frío y se extrajeron (7 X 100 mL) con diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se diluyó con éter (200 mL) y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (11 g, 32%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,60 (dd, j = 1,7 y 7,8 Hz, 1H); 7,41 (dd, j = 1,7 y 7,6 Hz, 1H); 7,35 (t, j = 7,7 Hz, 1H); 3,57 (t, j = 6,2 Hz, 2H); 3,06 (t, j = 6,2 Hz, 1H).

e) 2,3-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

Una mezcla de anhídrido acético (5 mL) y ácido fórmico (2,5 mL) se dejó estar a 55°C durante 2,5 h. Después de enfriar a 0°C, el anhídrido mixto resultante se añadió a una solución de 2,3-dicloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida (10,5 g, 42 mmol) en piridina (50 mL) a 0°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y la piridina se separó a vacío. El residuo se trató tres veces con agua y tres veces con MeOH. El residuo se repartió entre salmuera fría/HCl 1N y diclorometano/MeOH (9:1). La capa acuosa se extrajo (10 X 100 mL) con diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación por HPLC de fase inversa preparativa produjo el compuesto del título (1,8 g, 15%) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (s, 0,5H); 7,95 (s, 0,5H); 7,60 (m, 1H); 7,35 (m, 2H); 3,79 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,62 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 277.

Ejemplo 2:

Preparación de 2,3,5-Tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

a) 2,3,5-Tricloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida

45 A una solución de ácido 2,3,5-triclorobenzoico (0,68 g, 3 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3 mol, 0,26 mL) y DMF (0,01 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el cloruro de 2,3,5-triclorobenzoilo resultante se enfrió a 0°C.

Al cloruro de ácido anterior, se añadió una mezcla de dimetil acetal de aminoacetaldehído (3 mmol, 0,33 mL) y trietilamina (6 mmol, 0,84 mL) en diclorometano (10 mL) a lo largo de 0,25 h. La mezcla se agitó durante 1 h más, se lavó con agua y con HCl 1N frío, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,94 g, 100%) como un sólido blanco. ESMS: M+H = 312.

b) 2,3,5-Tricloro-*N*-(2-oxo-etil)-benzamida

Una solución de 2,3,5-tricloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida (0,94 g, 3,0 mol) en THF (40 ml) y HCl 6N (40 mL) se agitó durante 18 h. El THF se separó a vacío, se añadió salmuera (50 mL) y la reacción se extrajo (4 X 25 mL) con

diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 100%) como una cera blanca.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,75 (s, 1 H); 7,75 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 4,42 (d,  $j = 4,7$  Hz, 2H).

c) 2,3,5-Tricloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida

- 5 A una solución de 2,3,5-tricloro-*N*-(2-oxo-etil)-benzamida (0,80 g, 3,0 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (0,41 g, 6 mmol) y acetato de sodio (0,49 g, 6 mmol). La mezcla se agitó 18 h y el MeOH se separó a vacío. El residuo se secó a vacío durante 18 h y se usó sin más purificación para dar el compuesto del título (1,4 g) como un sólido blanco. ESMS:  $M+H = 281$ .

d) 2,3,5-Tricloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida

- 10 A una solución de 2,3,5-tricloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida (0,85 g, 3,0 mmol) en MeOH (50 mL) en atmósfera de argón a  $0^\circ\text{C}$  se añadió naranja de metilo (trazas) seguido de una solución saturada de MeOH/HCl hasta que se observó un color rojo persistente. Se disolvió cianoborohidruro de sodio (0,23 g, 5,365 mol) en MeOH (5 ml) y se añadió secuencialmente con MeOH/HCl saturado a lo largo de 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó 1 h más y el MeOH se separó a vacío. El residuo se alcalinizó con NaOH al 10% y se extrajo (4 X 25 mL) con diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{NaHCO}_3$ ) y se concentraron. El residuo se diluyó con éter/MeOH (9: 1) y el precipitado se recogió para dar el compuesto del título (0,27 g, 32%) como un sólido blanco. ESMS:  $M+H = 283$ .

e) 2,3,5-Tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

- 20 Una mezcla de anhídrido acético (2 mL) y ácido fórmico (1 mL) se dejó estar a  $55^\circ\text{C}$  durante 2,5 h. Después de enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , el anhídrido mixto resultante (0,5 mL) se añadió a una solución de 2,3,5-tricloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida (0,27 g, 1,0 mmol) en piridina (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$  en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y la piridina se separó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,09 g, 28%);  $^1\text{H NMR}^*$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,35 (s, 0,5H); 7,95 (s, 0,5H); 7,70 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,60 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS:  $M+H = 311$ .

Ejemplo 3

Preparación de 2,5-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

a) 2,5-Dicloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida

- 30 A una solución de ácido 2,5-diclorobenzoico (0,57 g, 3 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3 mmol, 0,26 mL) y DMF (0,01 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el cloruro de 2,5-diclorobenzoilo resultante se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ .

- 35 Al cloruro de ácido anterior, se añadió una mezcla de dimetil acetal de aminoacetaldehído (3 mmol, 0,33 mL) y trietilamina (6 mmol, 0,84 mL) en diclorometano (10 mL) a lo largo de 0,25 h. La mezcla se agitó durante 1 h más, se lavó con agua y con HCl 1N frío, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,81 g, 98%) como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (d,  $j = 1,3$  Hz, 1H); 7,34 (s, 2H); 6,41 (s ancho, 1H); 4,51 (t,  $j = 5,3$  Hz, 1H); 3,61 (t,  $j = 5,6$  Hz, 2H); 3,43 (s, 6H).

b) 2,5-Dicloro-*N*-(2-oxo-etil)-benzamida

- 40 Una solución de 2,5-dicloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida (0,81 g, 2,9 mol) en THF (40 ml) y HCl 6N (40 mL) se agitó durante 18 h. El THF se separó a vacío, se añadió salmuera (50 mL) y la reacción se extrajo (4 X 25 mL) con diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,67 g, 100%) como un aceite claro de color amarillo pálido.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,75 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 4,42 (d,  $j = 4,7$  Hz, 2H).

c) 2,5-Dicloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida

- 45 A una solución de 2,5-dicloro-*N*-(2-oxo-etil)-benzamida (0,67 g, 2,9 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (0,41 g, 5,8 mmol) y acetato de sodio (0,48 g, 5,8 mmol). La mezcla se agitó 18 h y el MeOH se separó a vacío. El residuo se secó a vacío durante 18 h y se usó sin más purificación para dar el compuesto del título (1,34 g) como un sólido blanco. ESMS:  $M+H = 247$ .

d) 2,5-Dicloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida

- 50 A una solución de 2,5-dicloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida (0,72 g, 2,9 mmol) en MeOH (20 mL) en atmósfera de argón a  $0^\circ\text{C}$  se añadió naranja de metilo (trazas) seguido de una solución saturada de MeOH/HCl hasta que se observó un color rojo persistente. Se disolvió cianoborohidruro de sodio (0,22 g, 3,5 mol) en MeOH (5 ml) y se añadió secuencialmente con MeOH/HCl saturado a lo largo de 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó 1 h más y el

MeOH se separó a vacío. El residuo se alcalinizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y se extrajo (7 X 25 mL) con diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2%-5%/diclorometano) para dar el compuesto del título (0,29 g, 40%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,53 (s, 1H); 7,44 (s, 2H); 3,56 (t, j = 6,2 Hz, 2H); 3,06 (t, j = 6,2 Hz, 2H). ESMS: M+H = 249.

e) 2,5-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

Una mezcla de anhídrido acético (2 mL) y ácido fórmico (1 mL) se dejó estar a 55°C durante 2,5 h. Después de enfriar a 0°C, el anhídrido mixto resultante (0,4 mL) se añadió a una solución de 2,5-dicloro-*N*-(2-hidroxi-amino)-etil-benzamida (0,28 g, 1,1 mmol) en piridina (10 mL) a 0°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y la piridina se separó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (0,1 g, 33%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (s, 0,5H); 7,95 (s, 0,5H); 7,45 (m, 3H); 3,78 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,62 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 277.

Ejemplo 4:

Preparación de 5-Bromo-2-cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

a) 5-Bromo-2-cloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida

A una solución de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (10 g, 42,5 mmol) en diclorometano (400 ml) se añadió cloruro de oxalilo (42,5 mmol, 3,7 mL) y DMF (0,05 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo resultante se enfrió a 0°C.

Al cloruro de ácido anterior, se añadió una mezcla de dimetil acetal de aminoacetaldehído (42,5 mmol, 4,63 mL) y trietilamina (93,5 mmol, 13 mL) en diclorometano (50 mL) a lo largo de 0,25 h. La mezcla se agitó durante 1 h más, se lavó con agua y con HCl 1N frío, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (13,7 g, 100%) como un sólido amarillo pálido. ESMS: M+H = 322.

b) 5-Bromo-2-cloro-*N*-(2-oxo-etil)-benzamida

Una solución de 5-bromo-2-cloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida (13,7 g, 42,5 mmol) en THF (250 ml) y HCl 6N (150 mL) se agitó durante 18 h. El THF se separó a vacío, se añadió salmuera (200 mL) y la reacción se extrajo (4 X 100 mL) con diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (11,8 g, 100%) como una espuma de color amarillo pálido. ESMS: M+H = 276.

c) 5-Bromo-2-cloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida

A una solución de 5-bromo-2-cloro-*N*-(2-oxo-etil)-benzamida (11,8 g, 42,5 mmol) en MeOH (400 mL) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (5,9 g, 85 mmol) y acetato de sodio (6,97 g, 85 mmol). La mezcla se agitó 18 h y el MeOH se separó a vacío. El residuo se lavó con agua y se secó a vacío durante 18 h y se usó sin más purificación para dar el compuesto del título (11,7 g, 94%) como un sólido blanco. ESMS: M+H = 291.

d) 5-Bromo-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-amino)-etil)-benzamida

A una solución de 5-bromo-2-cloro-*N*-(2-hidroxiimino-etil)-benzamida (2g, 6,9 mmol) en MeOH (75 mL) en atmósfera de argón a 0°C se añadió naranja de metilo (trazas) seguida de una solución saturada de MeOH/HCl hasta que se observó un color rojo persistente. Se disolvió cianoborohidruro de sodio (0,52 g, 8,2 mol) en MeOH (10 ml) y se añadió secuencialmente con MeOH/HCl saturado a lo largo de 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó 2 h más y el MeOH se separó a vacío. El residuo se alcalinizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y se extrajo (7 X 25 mL) con diclorometano/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 35%) como un sólido blanco. ESMS: M+H = 293.

e) 5-Bromo-2-cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

Una mezcla de anhídrido acético (2 mL) y ácido fórmico (1 mL) se dejó estar a 55°C durante 2,5 h. Después de enfriar a 0°C, el anhídrido mixto resultante (0,5 mL) se añadió a una solución de 5-bromo-2-cloro-*N*-(2-hidroxi-amino)-etil)-benzamida (0,7 g, 2,4 mmol) en piridina (6 mL) a 0°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y la piridina se separó a vacío. El residuo se trató dos veces con agua y dos veces con MeOH. El sólido resultante se lavó con éter/acetronitrilo (9:1) para dar el compuesto del título (0,42 g, 55%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (s, 0,5H); 7,95 (s, 0,5H); 7,58 (m, 2H); 7,38 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,62 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 321.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a los ejemplos anteriores:

Ejemplo 5:

3,4-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (s, 0,5H); 7,99 (dd, j = 1,9 y 5,9 Hz, 1H); 7,91 (s, 0,5H); 7,75 (m, 1H); 7,65 (dd, j = 3,7 y 8,3 Hz, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,69 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 277.

Ejemplo 6:

5 3-Trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (s, 0,5H); 8,13 (d, j = 5,4 Hz, 1H); 8,06 (t, j = 7,0 Hz, 1H); 7,89 (s, 0,5H); 7,58 (m, 2H); 7,85 (m, 1H); 7,67 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,66 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 277.

Ejemplo 7:

10 2-Metoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,36 (s, 0,5H); 7,93 (m, 1,5H); 7,51 (m, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,82 (m, 1H); 3,69 - 3,77 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 239.

Ejemplo 8:

*N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida

15 <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (s, 0,5H); 7,88 (d, j = 5,3 Hz, 0,5H); 7,64 (m, 2H); 7,15 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,61 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 215.

Ejemplo 9:

*N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-tiofen-3-il-carboxamida

20 <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (s, 0,5H); 8,03 (m, 1H); 7,87 (d, j = 5,7 Hz, 0,5H); 7,46 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,61 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 215.

Ejemplo 10:

*N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (s, 0,5H); 7,90 (s, 0,5H); 7,82 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,66 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 209.

25 Ejemplo 11:

3-Cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (s, 0,5H); 7,95 (s, 0,5H); 7,70 (m, 1H); 7,07 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,61 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 249.

Ejemplo 12

30 5-Cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (s, 0,5H); 7,87 (s, 0,5H); 7,47 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,58 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 249.

Ejemplo 13:

3,5-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

35 <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (s, 0,5H); 7,89 (s, 0,5H); 7,76 (dd, j = 1,9 y 7,3 Hz, 2H); 7,62 (d, j = 5,9 Hz, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,63 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 277.

Ejemplo 14:

3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

40 <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (s, 0,5H); 7,93-8,01 (m, 2,5H); 7,58 (m, 2H); 7,38 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,67 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 329.

Ejemplo 15:

2-Cloro-5-trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (s, 0,5H); 7,96 (s, 0,5H); 7,65-7,87 (m, 3H); 7,38 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,65 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 311.

Ejemplo 16:

5 3-Fenoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (s, 0,5H); 7,87 (s, 0,5H); 7,53 (m, 1H); 7,35-7,44 (m, 4H); 7,08 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,62 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 301.

Ejemplo 17:

2,6-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

10 <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,92 (s ancho, 1H); 8,32 (s, 0,5H); 7,95 (s, 0,5H); 7,35-7,44 (m, 4H); 3,80 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,66 (t, j = 3,2 Hz, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 277.

Ejemplo 18:

6-Metoxi-2,3,5-tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

15 <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37 (s, 0,5H); 7,97 (s, 0,5H); 7,75 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,75-3,90 (m, 2H); 3,67 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 341.

Ejemplo 19:

5-Fenoxi-2-cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

La 5-fenoxi-2-cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida se preparó a partir de ácido 2-cloro-5-fenoxibenzoico de manera similar a los ejemplos anteriores.

20 <sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,30 (s, 0,5H); 7,93 (s, 0,5H); 7,38-7,42 (m, 3H); 7,17 (t, j = 7,3 Hz, 1H); 7,00-7,07 (m, 4H); 3,76 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,59 (t, j = 5,9 Hz, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 335.

Ejemplo 20:

Ácido 2-cloro-5-fenoxibenzoico

25 Una mezcla de ácido 2-cloro-5-hidroxibenzoico (0,52 g, 3,0 mmol), anhídrido trimérico de ácido fenil borónico (1,6 g, 5 mmol), acetato de cobre (II) (0,55 g, 3,0 mmol), trietilamina (1,5 g, 15 mmol), piridina (1,2 g; 15 mmol) y tamiz de 4 angstrom (2,6 g) se agitaron en diclorometano (15 mL) durante 18 h. La mezcla se aciduló con HCl 3 N y se extrajo con dietil éter (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 10%/cloroformo con 1% de ácido fórmico) para dar el compuesto del título como un sólido pardo (0,3 g, 40%).  
30 ESMS: M+H = 249.

Ejemplo 21:

2-Cloro-5-benciloxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (s, 0,5H); 7,95 (s, 0,5H); 7,30-7,44 (m, 6H); 7,05-7,09 (m, 2H); 5,09 (s, 2H); 3,76 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,62 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 349.

35 Ejemplo 22:

2-Cloro-5-metoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (s, 0,5H); 7,95 (s, 0,5H); 7,31-7,35 (m, 1H); 6,98-7,01 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,78 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,62 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 273.

Ejemplo 23:

40 2-Cloro-5-hidroxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (s, 0,5H); 7,94 (s, 0,5H); 7,19-7,24 (m, 1H); 6,81-6,85 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,60 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 259.

Ejemplo 24:

6-Hidroxi-2,3,5-tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-benzamida

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (s, 0,5H); 7,97 (s, 0,5H); 7,61 (s 1H); 3,74-3,79 (m, 2H); 3,60 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 327.

5 Ejemplo 25:

5-Cloro-4-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxi-amino)-etil]-amido-bencimidazol

<sup>1</sup>H NMR\* (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40 (s, 0,5H); 8,30 (d, j = 5,5 Hz, 1H); 8,04 (s, 0,5H); 7,66 (d, j = 8,0 Hz, 1H); 7,37 (d, j = 8,6 Hz, 1H); 3,89-3,92 (m, 1H); 3,82-3,85 (m, 1H); 3,73-3,78 (m, 2H). \* mezcla 1:1 de rotámeros. ESMS: M+H = 283.

10 Con una manipulación adecuada y la protección de cualquier funcionalidad química, la síntesis de los compuestos restantes de fórmula (I) se realiza por métodos análogos a los anteriores y a los descritos en la sección experimental.

15 Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o complejos farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica habitual en forma de una composición farmacéutica.

Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, que incluyen pero no están limitadas a infecciones de las vías respiratorias y/o infecciones con bacterias Gram positivas.

20 Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de forma convencional para antibióticos, por ejemplo, por vía oral, parenteral, sublingual, dérmica, transdérmica, rectal, por inhalación o por administración bucal.

25 Las composiciones de la Fórmula (I) y sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables que son activas cuando se administran oralmente, se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas, cremas y pastillas. Una formulación de jarabe consiste generalmente en una suspensión o una solución del compuesto o de la sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico que se emplea habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier rutina de encapsulación, por ejemplo, usando los vehículos anteriormente citados en una envuelta de cápsulas de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula con cobertura blanda de gelatina se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico de rutina usado para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y se incorporan en una cobertura de cápsula de gelatina blanda.

30

35 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión de un compuesto, sal o complejo del mismo en un portador acuoso o no acuoso estéril que opcionalmente contiene un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

Las composiciones típicas para inhalación están en forma de disolución, suspensión o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

40 Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o complejos farmacéuticamente aceptable que es activa 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.

45 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta, o están en forma de un emplastro, parche o membrana con medicamento.

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

50 Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene de forma adecuada de 0,1 mg a 500 mg/Kg, y preferiblemente de 1 mg a 100 mg/Kg, y cada unidad de dosificación para administración parenteral contiene de forma adecuada de 0,1 mg a 100 mg/Kg de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o complejos farmacéuticamente aceptable calculado como el ácido libre. Cada unidad de dosificación para la administración intranasal contiene adecuadamente 1-400 mg y con preferencia de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica contiene adecuadamente de 0,01 a 5,0% de un compuesto de Fórmula (I).

5 El régimen de dosificación diario para la administración oral es de forma adecuada de aproximadamente 0,01 mg/Kg a 40 mg/Kg de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o complejos farmacéuticamente aceptable calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para la administración parenteral es de forma adecuada de aproximadamente 0,001 mg/Kg a 40 mg/Kg de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o complejos farmacéuticamente aceptable calculado como el ácido libre. El régimen de dosificación diario para la administración intranasal y la inhalación oral es adecuadamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/persona. El ingrediente activo puede administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad deseada.

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

10 La actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) se muestra mediante el siguiente ensayo:

Ensayo biológico:

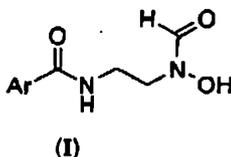
15 La actividad de PDF de *S. aureus* o de *E. coli* se mide a 25°C empleando un ensayo continuo ligado a enzima, desarrollado por Lazennec & Meinnel, (1997) "Formate dehidrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase" Anal. Biochem. 244, pp.180-182, con ligeras modificaciones. La mezcla de la reacción está en 50 µl con tampón de fosfato de potasio 50 mM (pH 7,6), NAD 15 mM, 0,25 U de formiato deshidrogenasa. El péptido sustrato, f-Met-Ala-Ser, se incluye a la concentración  $K_M$ . La reacción se dispara con la adición de la enzima Def 1 10 nM, y la absorbancia se controla durante 20 min a 340 nm.

Ensayo de la actividad antimicrobiana

20 La actividad antimicrobiana en células enteras se determinó mediante microdilución de caldo utilizando el procedimiento recomendado por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". El compuesto se analizó en dos diluciones en serie en dos veces que variaban de 0,06 a 64 mcg/ml. Un panel de 12 cepas se evaluó en el ensayo. Este panel consistía en las siguientes cepas de laboratorio: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Streptococcus pneumoniae* R6, *Streptococcus pyogenes* CN10, *Enterococcus faecalis* I, *Haemophilus influenzae* Q1, *Escherichia coli* DCO, *E. coli* EES, *E. coli* 7623 (AcrAB+), *E. coli* 120 (AcrAB-), *Klebsiella pneumoniae* E70, *Pseudomonas aeruginosa* K799wt y *Candida albicans* GRI 681. Se determinó la concentración mínima inhibidora (MIC) como la concentración más baja de compuesto que inhibía el crecimiento visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar a determinar el punto final de la MIC.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I) o una de sus sales y complejos farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



5 en donde:

Ar es 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, incluyendo grupos aromáticos carbocíclicos, heterocíclicos y biarílicos, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos, donde dicho grupo se selecciona del grupo que consiste en fenilo, azaindolilo, piridilo, indolilo, quinolinilo, pirazinilo, bencenotiofenilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, naftilo, oxazolilo, isotiazolilo, benzotiafenilo, furilo, piridazinilo, tienilo, benzofurilo, triazolilo, imidazolilo, y tiazolilo; de tal manera que Ar puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos hidrocarbonados opcionalmente sustituidos unidos entre sí por enlaces sencillos carbono-carbono, donde dicho grupo puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, de uno a nueve carbonos, halo, alcoxi de uno a nueve carbonos, hidroxilo, amino, hidroxialquilo de uno a nueve carbonos, alcoxialquilo, en donde los grupos alquilo y alquilenos son de uno a nueve carbonos independientemente, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, carboxi y alcocarbonilo.

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

- 3,4-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 3-Trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida
- 20 2-Metoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida;
- N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-tiofen-3-il-carboxamida;
- N*-[2-(*N*-Formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 3-Cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida;
- 25 5-Cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-tiofen-2-il-carboxamida;
- 3,5-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 2-Cloro-5-trifluorometil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 3-Fenoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 30 2,6-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 6-Metoxi-2,3,5-tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 5-fenoxi-2-cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- Ácido 2-cloro-5-fenoxibenzoico;
- 2-Cloro-5-benciloxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 35 2-Cloro-5-metoxi-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 2-Cloro-5-hidroxil-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 6-Hidroxil-2,3,5-tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-benzamida;
- 5-Cloro-4-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxil-amino)-etil]-amido-bencimidazol

y sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables.

**3.** Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

2,3-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxiamino)-etil]-benzamida;

2,3,5-Tricloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxiamino)-etil]-benzamida;

5    2,5-Dicloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxiamino)-etil]-benzamida;

5-Bromo-2-cloro-*N*-[2-(*N*-formil-*N*-hidroxiamino)-etil]-benzamida;

y sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables.

**4.** Un compuesto o sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, para uso en terapia.

10   **5.** Un compuesto o sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

**6.** Un compuesto o sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 5, en donde la infección bacteriana es una infección de las vías respiratorias o TPP gram+.

15   **7.** Uso de un compuesto o sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

**8.** Uso de un compuesto o sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 7, en donde la infección bacteriana es una infección de las vías respiratorias o TPP gram+.