

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 666**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 277/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03818063 .4**
96 Fecha de presentación: **18.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1585518**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54 Título: **INHIBIDORES DE LA PÉPTIDO DEFORMILASA.**

30 Prioridad:
18.12.2002 US 434466 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2012

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

72 Inventor/es:
LEBER, Jack, Dale;
LI, Mei;
LEE, Jinhwa;
AUBART, Kelly, M. y
CHRISTENSEN, Siegfried, B., IV

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 666 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 la péptido deformilasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de nuevos compuestos antibacterianos, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, como inhibidores de la péptido deformilasa.

Antecedentes de la invención

10 El promotor bacteriano metionil ARNt se modifica mediante la metionil ARNt formiltransferasa (FMT) para producir formil metionil ARNt. La formil metionina (f-met) se incorpora a continuación al extremo N-terminal de los polipéptidos sintetizados de forma reciente. La polipéptido deformilasa (PDF o Def) deformila a continuación los productos primarios de la traducción para producir N-metionil polipéptidos. La mayoría de las proteínas intracelulares se procesan adicionalmente mediante la metionina amino peptidasa (MAP) para producir el péptido maduro y metionina libre, la cual se recicla. Tanto la PDF como la MAP son esenciales para el crecimiento bacteriano, y la PDF es necesaria para la actividad de la MAP. La siguiente serie de reacciones se conoce como el ciclo de la metionina (Figura 1).

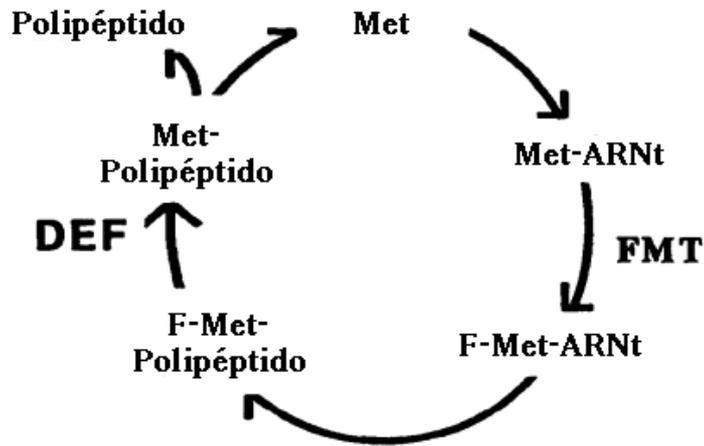


Figura 1. El ciclo de la metionina

15 Hasta la fecha, los genes homólogos de la polipéptido deformilasa se han encontrado en bacterias, en plantas que contienen cloroplastos, en ratones y en humanos. Las proteínas de las plantas se codifican en el núcleo pero parecen ser portadoras de una señal de localización del cloroplasto. Esto es consistente con la observación de que el ARN de los cloroplastos y los procedimientos de síntesis de proteínas son sumamente similares a los de las eubacterias. Aunque existe información limitada sobre la expresión de proteínas de los homólogos genéticos del PDF en mamíferos (Bayer Aktiengesellschaft, Documento de Patente W02001/42431), hasta la fecha no se ha demostrado que tales proteínas desempeñen ningún papel funcional (Meinzel, T., Parasitology Today 16(4), 165-168, 2000).

20 La polipéptido deformilasa se encuentra en todas las eubacterias para las que se dispone de una amplia cobertura de información de la secuencia genética. La diversidad de secuencias entre los homólogos de PDF es elevada; con al menos una identidad del 20% entre la secuencias lejanas relacionadas. Sin embargo, la conservación alrededor del sitio activo es muy elevada, con diversos residuos conservados por completo, incluyendo una cisteína y dos histidinas que se necesitan para coordinar el metal del sitio activo (Meinzel, T. et al., J. Mol. Biol. 267, 749-761, 1997).

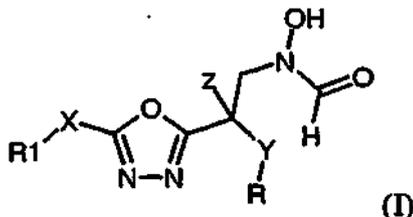
30 Se reconoce a la PDF como una diana antibacteriana atractiva, ya que se ha demostrado que esta enzima es esencial para el crecimiento bacteriano *in vitro* (Mazel, D. et al., EMBO J. 13 (4), 914-923, 1994), se cree que no está implicada en la síntesis de proteínas en los eucariontes (Rajagopalan et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

35 El documento de patente de los Estados Unidos de América US 20020115863 (Patel et al) se refiere a compuestos basados en ácido hidroxámico que inhiben la peptidil deformilasa. Estos compuestos se describen como antibióticos y antimicrobianos útiles.

El documento de patente de los Estados Unidos de América US 3.502.668 (Palazzo & Silvetrini) se refiere a 2-fenil-5-aminoalquil terciaria-1,3,4-oxadiazoles. Estos compuestos se describen como poseedores de actividad antiinflamatoria, propiedades analgésicas y baja toxicidad.

Sumario de la invención

5 La presente invención involucra a nuevos compuestos antibacterianos representados por la Fórmula (1) citada más adelante el presente documento y su uso como inhibidor de la PDF.



en la que:

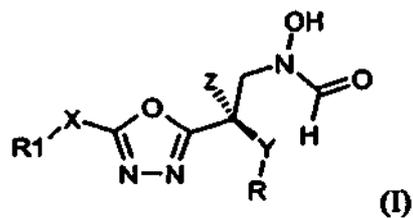
10 X se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, NR₂, O, NR₂CO, CONR₂ y un enlace;
 Y representa O, CH₂ o un enlace:
 Z representa H o F;
 R se selecciona entre el grupo que consiste en:

15 alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi, halógeno, o alquilsulfanilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi, halógeno, o alquilsulfanilo C₁₋₃, alquinilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con alcoxi, halógeno, o alquilsulfanilo C₁₋₃, carbociclo (CH₂)_n-C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi, halógeno, o alquilsulfanilo C₁₋₃, (CH₂)_n-R₃ {donde R₃ es fenilo, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano, 1,4-benzodioxano o benzo[1,3]dioxol; de manera que R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más Cl, Br, I, alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres F, o alcoxi C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno a tres F);

20 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:
 hidrógeno, alquilo C₁₋₃ sustituido, alquenilo C₂₋₃ sustituido, alquinilo C₂₋₃ sustituido, carbociclo (CH₂)_n-C₃₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y aminocarbonilo; siempre que X sea (CH₂)_n cuando R₁ representa aminocarbonilo.

25 R₂ representa:
 hidrógeno, o alquilo C₁₋₃ sustituido,;
 X representa (CH₂)_n, NR₂, O, NR₂CO, CONR₂ o un enlace;
 Y representa O, CH₂ o un enlace covalente;
 Z representa hidrógeno o flúor; preferentemente flúor; y n representa un entero entre 0 y 2 o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de la misma.

En la presente invención la configuración absoluta más preferente de los compuestos de fórmula (1) se indica a continuación:



en la que:

35 X se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, NR₂, O, NR₂CO, CONR₂ y un enlace;
 Y representa O, CH₂ o un enlace:
 Z representa H o F;

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (1) en la que X = CH₂ o un enlace, y R, R₁, R₂, R₃, Y, Z y n son como se han definido anteriormente; o una sal o solvato de la misma.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporcionó compuesto de Fórmula (1) en la que X = NR₂, y R, R₁, Y, Z y n son como se han definido anteriormente; o una sal o solvato de la misma.

5 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena sencilla o ramificada. Ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo y similares

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo sustituido" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena sencilla o ramificada, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor), C₂₋₃

10 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de "alqueno" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, eteno y propeno.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno sustituido" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres F), amino, arilo, ciano y halógeno, estando permitidos múltiples grados de sustitución.

Como se usa en el presente documento, el término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de "alquino" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, acetileno y 1-propino.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquino sustituido" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres F), amino, arilo y halógeno, estando permitidos múltiples grados de sustitución.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I), y "halo" se refiere a los radicales halógeno-fluoro, cloro, bromo y yodo.

25 Como se usa en el presente documento, el término "carbociclo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbono. Para carbociclos con anillos de cinco a siete miembros, se permite un doble enlace en el anillo. Ejemplos de grupos "carbociclo" incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "carbociclo sustituido" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbono, y que está opcionalmente sustituido con los sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres F), sulfanilo, sulfino, sulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, guanidino, carboxilo, aminocarbonilo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heterocíclico, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, nitro, ureido, ciano y halógeno, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Para carbociclos con anillos de cinco a siete miembros, se permite un doble enlace en el anillo.

35 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo de benceno opcionalmente sustituido o a un anillo de benceno opcionalmente sustituido condensado con uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos para formar un sistema de anillos. Ejemplos de sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁₋₃ sustituido, alqueno C₂₋₃ sustituido, alquino C₂₋₃ sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxi C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres F), ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, sulfanilo, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno, o ureido, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Dicho anillo o sistema de anillos puede estar opcionalmente condensado a uno o más anillos arilo opcionalmente sustituidos (incluyendo anillos de benceno), anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos. Ejemplos de grupos "arilo" incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, indanilo, antracilo o fenantrilo, así como derivados sustituidos de los mismos.

45 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene una o más sustituciones heteroatómicas seleccionadas entre S, SO, SO₂, O, N, o N-óxido, o a dicho anillo aromático condensado a uno o más anillos opcionalmente sustituidos, tales como anillos heteroarilo, anillos arilo, anillos heterocíclicos o anillos carbocíclicos (por ejemplo, un sistema de anillos bicíclico o tricíclico). Ejemplos de sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que incluye alquilo C₁₋₃ sustituido, alqueno C₂₋₃ sustituido, alquino C₂₋₃ sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxi C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres F), ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, sulfanilo, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno o ureido, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de grupos "heteroarilo" usados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzotriazolilo, benzo[1,4]dioxanilo, benzofuranilo, 9H-a-carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, furo[2,3-b]piridinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, indolizínilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxotiazolilo, oxadiazolilo, ftalazinilo,

piridilo, pirrolilo, purinilo, pteridinilo, fenazinilo, pirazolilo, piridilo, pirazolopirimidinilo, pirrolizinilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, 4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]-quinolin-4-ilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, tiofenilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, y versiones sustituidas de los mismos.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico" se refiere a un anillo de tres a siete miembros que contiene uno o más restos heteroaromáticos seleccionados entre S, SO, SO₂, O, N, o N-óxido, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo C₁₋₃ sustituido, alqueno C₂₋₃ sustituido, alquino C₂₋₃ sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxi C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres F), ariloxi, aralcoxi, acilo, aroílo, heteroaróilo, aciloxi, aroiloxi, heteroaróiloxi, sulfanilo, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxi, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno, o ureido, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Dicho anillo puede estar saturado o puede tener uno o más grados de insaturación. Dicho anillo puede estar opcionalmente condensado a uno o más anillos "heterocíclico" opcionalmente sustituidos, anillos arilo, anillos heteroarilo o anillos carbociclo. Ejemplos de radicales "heterocíclico" incluyen, pero no se limitan a, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, piperidinilo, imidazolidin-2,4-dionapiperidinilo, piperazinilo, piperazina-2,5-dionilo, morfolinilo, dihidropirano, dihidrocinnolinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, tetrahidropirano, 2,3-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidroisoxazolilo, tetrahidrobenzodiazepinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidropurinilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofenilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrocarbolinilo, 4H-benzo[1,3]dioxinilo, benzo[1,3]dioxonilo, 2,2-difluorobenzo-[1,3]-dioxonilo, 2,3-dihidro-ftalazin-1,4-dionilo, isoindolo-1,3-dionilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -OR_a, en el que R_a es alquilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxi útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, y t-butoxi.

- 25 Como se usa en el presente documento el término "aralcoxi" se refiere al grupo -OR_aR_b, en el que R_a es alquilo y R_b es arilo como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento el término "ariloxi" se refiere al grupo -OR_a, en el que R_a es arilo como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "mercapto" se refiere al grupo -SH.

- 30 Como se usa en el presente documento, el término "sulfanilo" se refiere al grupo -SR_a, en el que R_a es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "sulfino" se refiere al grupo -S(O)R_a, en el que R_a es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R_a, en el que R_a es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se han definido anteriormente.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere al grupo =O.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere al grupo -NH₂. El grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se han definido anteriormente.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en el presente documento, el término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂NH₂. El grupo aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se han definido anteriormente.

- 45 Como se usa en el presente documento, el término "sulfonilamino" se refiere al grupo -NHS(O)₂R_a en el que R_a es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "carboxiamida" se refiere al grupo -NHC(O)R_a en el que R_a es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se han definido anteriormente.

- 50 Como se usa en el presente documento, el término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH. El grupo carboxi está opcionalmente sustituido con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NH₂. El grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o

heterocíclico, como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "ureido" se refiere al grupo $-NHC(O)NHR_a$ en el que R_a es hidrógeno, alquilo, carbociclo o arilo como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "guanidino" se refiere al grupo $-NHC(=NH)NH_2$.

5 Como se usa en el presente documento, el término "acilo" se refiere al grupo $-C(O)R_a$, en el que R_a es alquilo, carbociclo, o heterocíclico como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "aróilo" se refiere al grupo $-C(O)R_a$, en el que R_a es arilo como se ha definido anteriormente.

10 Como se usa en el presente documento, el término "heteroaróilo" se refiere al grupo $-C(O)R_a$, en el que R_a es heteroarilo como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "aciloxi" se refiere al grupo $-OC(O)R_a$, en el que R_a es alquilo, carbociclo, o heterocíclico como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere al grupo $-OC(O)R_a$, en el que R_a es arilo como se ha definido anteriormente.

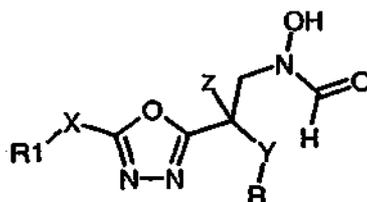
15 Como se usa en el presente documento, el término "heteroariloxi" se refiere al grupo $-OC(O)R_a$, en el que R_a es heteroarilo como se ha definido anteriormente.

20 También se incluyen en la presente invención las sales y complejos farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de hidrocloreuro, hidrobromuro y trifluoroacetato y las sales de sodio, potasio y magnesio. Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir formas racémicas y ópticamente activas. Se contempla que todos estos compuestos y diastereómeros están en el ámbito de la presente invención.

Secuencia sintética general

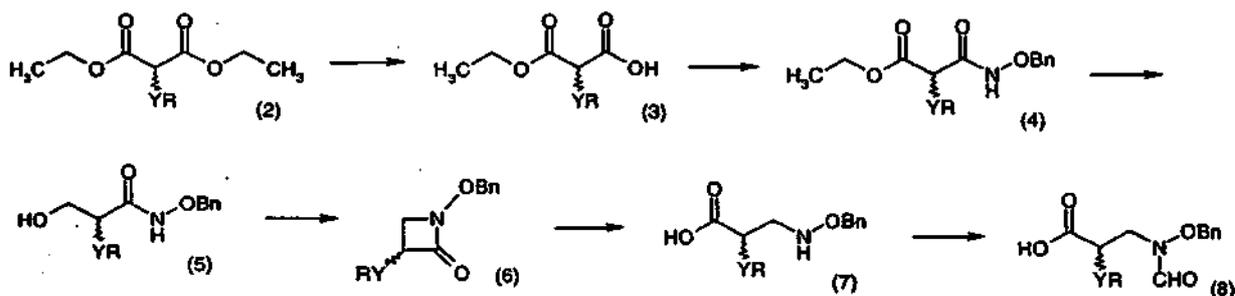
25 Los compuestos y procedimientos de la presente invención se comprenderán mejor con relación a los siguientes esquemas sintéticos, que son meramente ilustrativos de los procedimientos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente invención y no tienen por objeto limitar el ámbito de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (1) que se pueden preparar a partir del producto intermedio racémico común (8), o los productos intermedios quirales comunes (17) y (25).



30 (1) X = CH₂, NR₂, O, NR₂CO, CONR₂ o un enlace;

Y = O, CH₂ o un enlace; Z = H o F

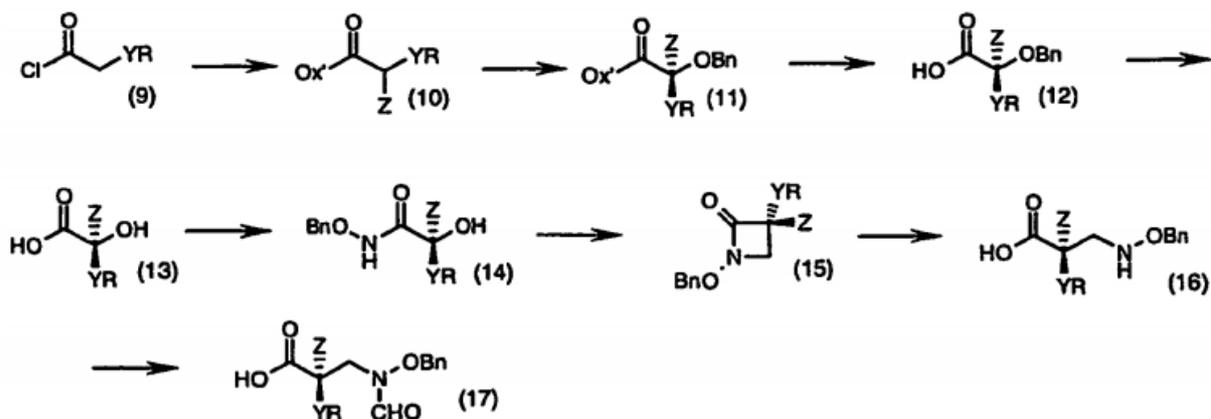


Esquema 1.

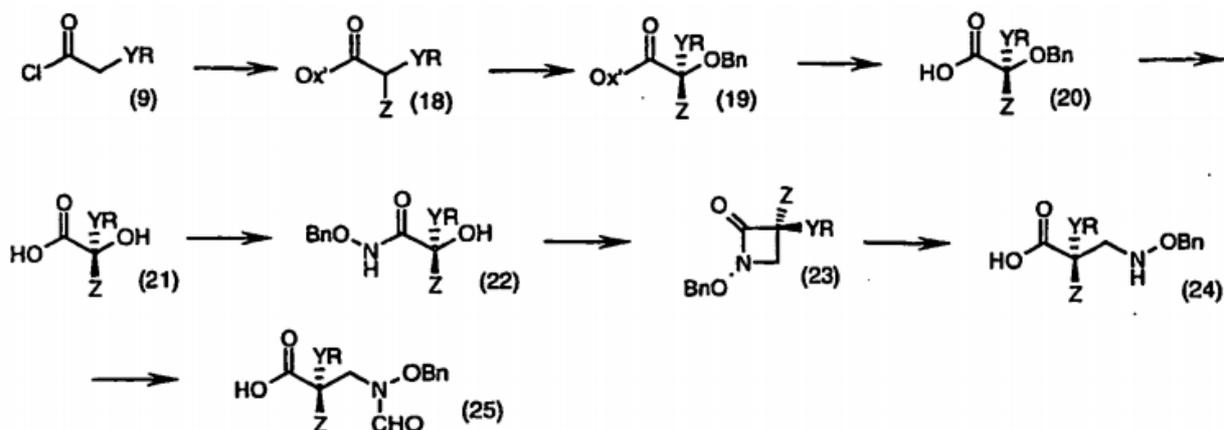
Como se muestra en el Esquema 1, el producto intermedio (8) se puede preparar mediante la reacción del malonato de dialquilo monosustituido (2) con una base, tal como hidróxido potásico, en un disolvente apropiado, tal como etanol/agua, para obtener el monoácido (3). El acoplamiento de (3) con O-bencilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI), y una base, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, da la amida (4). La reducción del grupo funcional éster del compuesto (4) con un agente reductor, tal como borohidruro de litio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente proporciona el alcohol (5). Mediante el tratamiento del alcohol (5) en condiciones de Mitsunobu se obtiene la lactama (6). Se puede conseguir la misma transformación mediante el tratamiento de (5) con trifenilfosfina, tetracloruro de carbono y una base, tal como trietilamina, para obtener (6). La hidrólisis de la lactama (6) usando, por ejemplo, hidróxido de litio en una mezcla de disolventes apropiada, tal como THF-H₂O-MeOH, da el ácido (7). La formilación del grupo amino de (7) se consigue usando ácido fórmico y anhídrido acético en un disolvente, tal como diclorometano, para proporcionar el compuesto formilado (8).

Se puede resolver cualquier racemato a nivel de cualquier producto intermedio durante la síntesis o a nivel del producto final usando, por ejemplo, un procedimiento de cromatografía quiral, para proporcionar el compuesto (8) en cada una de sus dos formas enantioméricas.

De forma alternativa, se puede preparar un enantiómero del producto intermedio (8), tal como (17) en el Esquema 2 o (25) en el Esquema 3, mediante la reacción de un cloruro de ácido apropiado (9) con un agente quiral, tal como oxazolidinona quiral de Evans, en presencia de una base, tal como n-butillitio, para obtener el producto intermedio quiral (10) en el Esquema 2 o (18) en el Esquema 3. El tratamiento del compuesto (10) o (18) con una base, tal como diisopropiletilamina, en presencia de un agente quelante, tal como tetracloruro de titanio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, seguido de la adición de un electrófilo, tal como cloruro de benciloximetilo, proporciona cualquiera de los dos compuestos quirales (11) y (19), dependiendo de la selección del auxiliar quiral.



25 Esquema 2.



Esquema 3.

La conversión del compuesto (11) o (19) al correspondiente hidroxiácido (13) o (21) se puede conseguir mediante una secuencia que comprende la eliminación oxidativa de la oxazolidinona quiral, usando, por ejemplo, H₂O₂ e hidróxido de litio para obtener los respectivos productos intermedios (12) y (20), seguido de hidrogenólisis. El

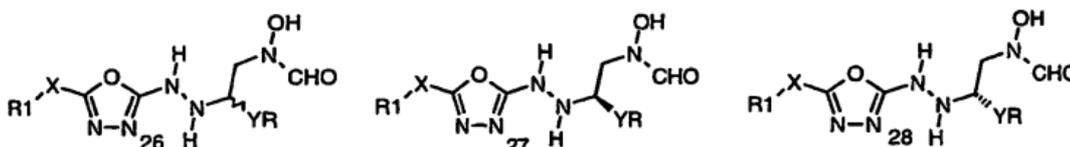
5 acoplamiento del ácido (13) o (21) con benciloxiamina en presencia de agentes de acoplamiento, tales como EDCI/DMAP, proporciona las amidas (14) y (22). Éstas se pueden ciclar para dar las azetidín-2-onas (15) o (23) usando o condiciones de Mitsunobu o una combinación de trifenilfosfina/ tetracloruro de carbono/trietilamina. La hidrólisis de la azetidín-2-ona (15) o (23), usando por ejemplo hidróxido de litio, en un disolvente apropiado, da el correspondiente ácido (16) o (24). La conversión del compuesto (16) o (24) al formiato (17) o (25) se puede conseguir usando un agente de formilación apropiado, tal como ácido fórmico/anhídrido acético o formiato de metilo, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano.

La preparación del compuesto (10) o (18) con Z = flúor puede realizarse usando el procedimiento de Franklin A. Davis, Vaidyanathan Srirajan, y Donald D. Titus J. Org. Chem. 1999,64,6931-6934.

10 Realizaciones específicas

Segunda realización

Como la segunda realización de la presente invención, se desvelan los compuestos de Fórmula (1) con X = CH₂ o un enlace, en la forma del compuesto racémico (26) y de los compuestos quirales (27) y (28).



15 Los compuestos preferentes útiles en la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- N-[(R)-2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(7-metoxi-benzofuran-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 20 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-piridin-3-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 25 N-[(R)-2-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(2,3-Dicloro-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenoximetil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 30 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-piridin-2-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-piridin-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1H-indol-3-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 35 N-[(R)-2-[(S)-5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[(R)-2-(5-Benzofuran-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-pirimidin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-fenoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 40 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[(S)-5-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(quinolin-6-iloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 Fenilamida del ácido 5-[(R)-1-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-hexil]-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-fenilaminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 45 N-[(R)-2-[5-(2-Cloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-Hidroxi-formamida;
 N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-ciclohexil-propil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[(R)-2-[5-[2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-Hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 50 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-morfolin-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;

N-Hidroxi-N-((R)-2-{5-[(3-trifluorometil-fenilamino)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-formamida;
 N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-ciclopentil-propil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida; y
 N-Hidroxi-N-((R)-2-{5-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-formamida.

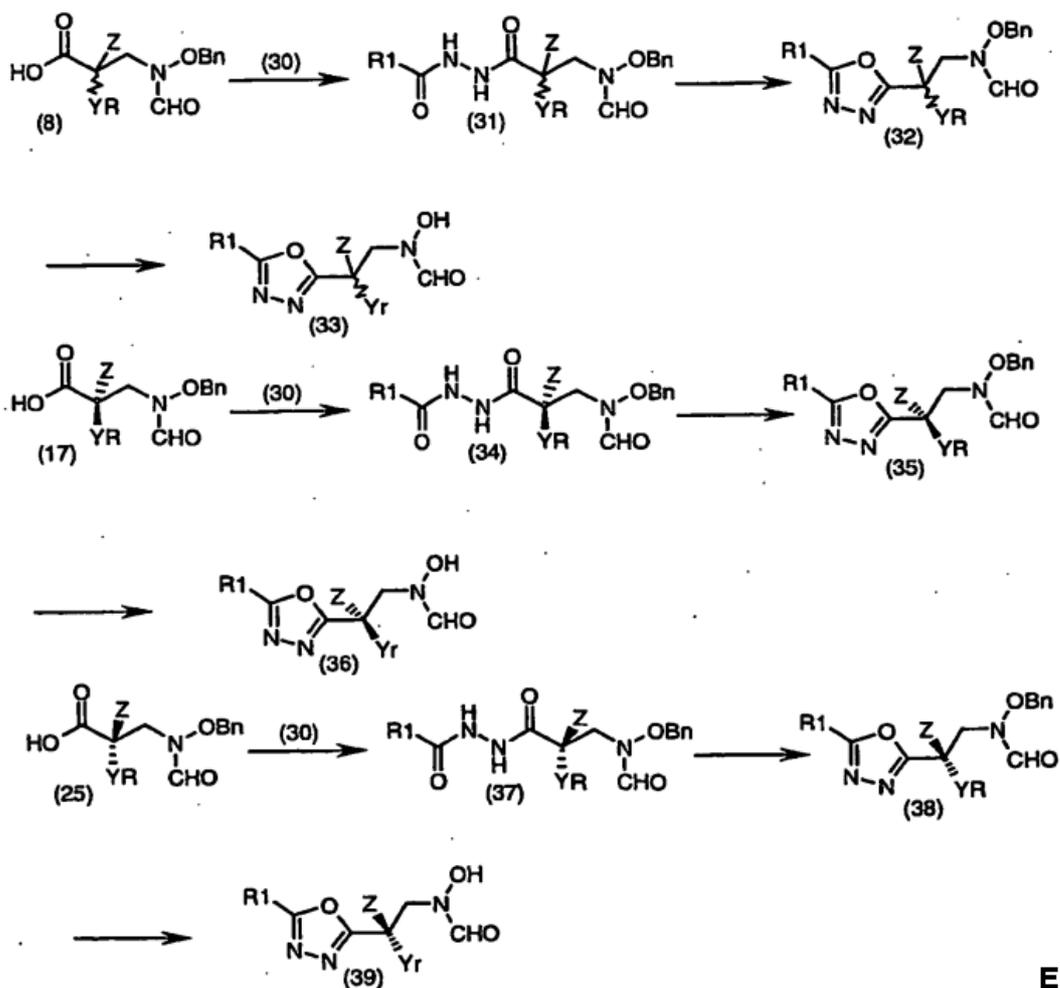
5 Los siguientes esquemas sintéticos son meramente ilustrativos de los procedimientos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente invención y no tienen por objeto limitar el ámbito de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Como se muestra en el Esquema 4, el éster (29) se puede someter a hidrazinólisis para obtener la hidrazida (30).



10 Esquema 4.

Como se muestra en el Esquema 5, el acoplamiento del ácido carboxílico (8) con la hidrazida (30) proporciona la hidrazida acilada (31). La ciclación usando un agente deshidratante tal como el reactivo de Burgess con irradiación microondas a 140 °C proporciona el oxadiazol (32). De forma alternativa, la ciclación puede realizarse usando trifenilfosfina con tetracloruro de carbono y una base tal como trietil amina. La hidrogenólisis para retirar el grupo bencilo usando un catalizador, tal como Pd al 10%/C, en un disolvente apropiado, tal como etanol, da el compuesto (33). Usando esta metodología, el ácido quiral (17) o (25) proporciona el compuesto final (36) o (39).



Esquema 5.

Ejemplo sintéticos

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no se interpretan como una limitación del ámbito de la presente invención.

5 Como se usan en el presente documento los símbolos y convenciones usados en los presentes procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los utilizados en las publicaciones científicas contemporáneas, por ejemplo, *Journal of the American Chemical Society* o *Journal of Biological Chemistry*. Las abreviaturas estándar de una letra o de tres letras se usan generalmente para designar restos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

10

Hz (Hercio);	TLC (cromatografía de capa fina);
T _r (tiempo de retención);	RP (fase reversa);
MeOH (metanol);	<i>i</i> -PrOH (isopropanol);
EtOH (etanol);	TEA (trietilamina);
TFA (ácido trifluoroacético);	THF (tetrahidrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido);	AcOEt o EtOAc (acetato de etilo);
DCM (diclorometano);	DMF (<i>N,N</i> -dimetilformamida);
CDI (1,1-carbonildiimidazol);	HOAc (ácido acético);
HOSu (N-hidroxisuccinimida);	Ac (acetilo);
HOBT (1-hidroxibenzotriazol);	BOC (<i>tert</i> -butiloxicarbonilo);
mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);	Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo);
DCC (diciclohexilcarbodiimida);	CBZ (benciloxicarbonilo);
NMM (N-metil morfolina);	HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);	Bn (bencilo);
TBAF (fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio);	
HPLC (cromatografía líquida de alta presión);	
BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfonio);	
EDCI (hidrocloruro de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida);	
HBTU (hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il-N,N',N'- tetrametiluronio).	

15 Todas las referencias a éter lo son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución saturada acuosa de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa, y todos los disolventes tienen una pureza lo más alta disponible a menos que se indique otra cosa.

20 Los espectros de RMN ¹H (en lo sucesivo en el presente documento también "RMN") se registraron en los instrumentos y espectrómetros Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400, Bruker AVANCE-400, General Electric QE-300 o Bruker AM 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades de δ). Las constantes de acoplamiento se miden en hercios (Hz). Los patrones de separación describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete), a (ancho).

25 Los espectros de masas se llevaron a cabo en un sistema LC-MS de acceso abierto usando ionización por electrospray. Condiciones de LC: 4,5% a 90% de CH₃CN (0,02% TFA) en 3,2 min manteniendo durante 0,4 y re-equilibrando 1,4 min; detección mediante MS, UV a 214 nm, y detector de dispersión de luz (ELS). Columna: 1 X 40 mm Aquasil (C18).

Para HPLC preparativa (prep); se inyectan aproximadamente 50 mg de los productos finales en 500 μ l de DMSO en el interior de una columna I. D. YMC CombiPrep ODS-A de 50 X 20 mm a 20 ml/min con un gradiente desde 10% de CH_3CN (0,1% TFA) hasta 90% de CH_3CN (0,1% TFA) en H_2O (0,1% TFA) durante 10 min y manteniendo durante 2 min. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo sobre Gel de Sílice 60 de Merck (malla de 230 - 400).

5 Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron en un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR usando una célula de NaCl de 1 mm. La mayoría de las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice de 0,25 mm de E. Merck (60F-254), se visualizaron con luz UV y una solución de ácido fosfomolibdico o p-anisaldehído al 5% en etanol.

10 Los compuestos desvelados en los Ejemplos 2 a 42 se prepararon siguiendo los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 1.

Preparación 1

(4S)-Bencil-3-heptanoil-oxazolidin-2-ona.

15 A una solución de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (3,3 g, 18,6 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se añadió gota a gota n-BuLi (7,4 ml, solución en hexano 2,5 M, 18,6 mmol). Después de agitar durante 30 min a la misma temperatura, la mezcla de reacción se trató a continuación con cloruro de heptanoilo (2,76 g, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se permitió que se templara a 10°C durante 5 h, y a continuación se paró con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 . La retirada del disolvente a presión reducida produjo 4,63 g (86%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,69 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,31 (d d, J = 13,4, 3,3 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,79 (d d, J = 13,4, 9,7 Hz, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 6H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H). Espectro de masas ES+: 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 2

(4S)-Bencil-3-[(2R)-benciloximetilheptanoil]oxazolidin-2-ona.

25 A una solución de (S)-4-bencil-3-heptanoiloxazolidin-2-ona (4,63 g, 16,02 mmol) y cloruro de titanio (IV) (1,9 ml, 16,82 mmol) en diclorometano (55 ml) a 0°C se añadió gota a gota diisopropiletilamina (3,1 ml, 17,62 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, el enolato de titanio resultante se hizo reaccionar a continuación con bencilclorometil éter (TCI-America, 4,9 ml, 32,04 mmol) a 0°C durante 6 h. La mezcla de reacción se paró a continuación con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 . Después de retirar el disolvente a presión reducida, la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un sistema de elución de hexano/EtOAc (5:1) produjo 4,39 g (67%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,21 (m, 10H), 4,74 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,28-4,13 (m, 3H), 3,82 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 (d d, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 3,25 (d d, J = 13,5, 3,1 Hz, 1H), 2,71 (d d, J = 13,5, 9,3 Hz, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 6H), 0,89 (t, J = 6,7 Hz, 3H). Espectro de masas ES+: 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 3

Ácido (3R)-Benciloxi-2-pentilpropiónico.

40 Una solución 0,05 M de (S)-4-bencil-3-[(R)-2-benciloximetilheptanoil]oxazolidin-2-ona (2,0 g, 4,89 mmol) en una mezcla 3:1 de THF y H_2O se trató con H_2O_2 al 30% (4,5 ml, 39,12 mmol), seguido de LiOH (0,48 g, 9,78 mmol) a 0°C . La mezcla resultante se agitó y se permitió que se templara a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se retiró el THF al vacío. El residuo se lavó con diclorometano (50 ml x 2) para retirar la (S)-4-benciloxazolidin-2-ona. Se aisló el producto deseado mediante extracción con EtOAc de la fase acuosa acidificada (pH 1-2). No se necesitó purificación adicional. Permaneciendo a alto vacío se obtuvieron 1,16 g (95%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CHCl_3) δ 11,1 (s a, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,58 (d d, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 6H), 0,90 (t, J = 6,7 Hz, 3H). Espectro de masas ES+: 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 4

Ácido 3-Hidroxi-(2R)-pentilpropiónico.

50 A una solución de ácido (R)-3-benciloxi-2-pentil-propiónico (1,54 g, 6,16 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió Pd al 10%/C (310 mg). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celita, y se lavó con EtOH (50 ml x 3). La retirada del disolvente proporcionó el compuesto del título (0,92 g, 93%). No se necesitó purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CHCl_3) δ 6,30 (s a, 1H), 3,81 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,41-1,27 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,7 Hz, 3H). Espectro de masas ES+: 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 5**N-Benciloxi-3-hidroxi-(2R)-pentilpropionamida.**

5 A una mezcla de ácido (R)-3-hidroxi-2-pentilpropiónico (0,92 g, 5,75 mmol), hidrocloreto de O-bencil hidroxilamina (0,92 g, 5,75 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,41 g, 11,50 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C se añadió hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,11 g, 5,75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se paró a continuación con una solución acuosa 1N de HCl (25 ml) y se extrajo usando diclorometano (25 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente a presión reducida produjo el compuesto del título (1,43 g, 94%). RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 9,22 (s a, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 4,89 (c, J = 10,6 Hz, 2H), 3,70-3,37 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,54 (s a, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H). Espectro de masas ES+: 266 [M+H]⁺.

Preparación 6**1-benciloxi-(3R)-pentilazetidín-2-ona.**

15 A una mezcla de (R)-N-benciloxi-3-hidroxi-2-pentilpropionamida (1,41 g, 5,32 mmol) y trifetilfosfina (1,68 g, 6,39 mmol) en THF (53 ml) se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (1,1 ml, 6,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó y se permitió que se templara a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se paró a continuación con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hex:EtOAc 5/1) para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, 89%). RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 3,28 (t, J = 4,85 Hz, 1H), 2,84 (c, J = 2,35 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 6H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H). Espectro de masas ES+: 248 [M+H]⁺.

Preparación 7**Ácido 3-benciloxiamino-(2R)-pentilpropiónico.**

25 A una mezcla de (R)-1-benciloxi-3-pentilazetidín-2-ona (0,96 g, 3,89 mmol) en una mezcla de THF-H₂O-MeOH (50 ml, 3:1:1 v/v) se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,91 g, 38,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua (25 ml) a la mezcla. La solución se acidificó a pH 5-6 con una solución acuosa 3N de HCl. Se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título (0,98 g, 95%). RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 9,80 (s a, 1H), 7,37 (m, 5H), 4,75 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,38-1,25 (m, 6H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H). Espectro de masas ES+: 266 [M+H]⁺.

Preparación 8**Ácido (2R)-[(benciloxiformilamino)metil]heptanoico.**

35 A una solución fría de ácido (R)-3-benciloxiamino-2-pentilpropiónico (1,03 g, 3,89 mmol) en HCO₂H (19 ml) y diclorometano (19 ml) a 0 °C se añadió anhídrido acético (3,9 ml, 41,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Los componentes volátiles se retiraron por evaporación al vacío. A esto se le añadió diclorometano (50 ml). Se lavó con salmuera (50 ml x 2), y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la evaporación al vacío proporcionaron el compuesto del título (1,08 g, 95%). RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃) δ 8,07 (s a, 1H), 7,29 (m, 5H), 4,91-4,71 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,20 (m, 6H), 0,80 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Espectro de masas ES+: 294 [M+H]⁺.

Preparación 9**N-Bencilcarbonil-N'-{(2R)-[(benciloxiformilamino)metil]heptanoil}-hidrazina.**

40 Una mezcla que consiste en ácido (2R)-[(benciloxiformilamino)metil]heptanoico (200 mg, 0,68 mmol), hidrazida de ácido fenilacético (103 mg, 0,68 mmol), DMAP (100 mg, 0,82 mmol) y EDCI (158 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (10 ml) y se lavó a continuación con HCl 1 N, agua y a continuación con salmuera. El extracto orgánico se secó, a continuación se retiraron al vacío todos los componentes volátiles, seguido de purificación por HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título (131 mg, 45%). Espectro de masas ES+: 426 [M+H]⁺.

Preparación 10**N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-benciloxi formamida.**

50 Una solución de N-bencilcarbonil-N'-{(2R)-[(benciloxiformilamino)metil]heptanoil}-hidrazina (105 mg, 0,25 mmol) con reactivo de Burgess (147 mg, 0,62 mmol) en THF (3 ml) se sometió a irradiación microondas a 140 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y a continuación se lavó con agua y después con salmuera, se secó y se retiró el disolvente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (108 mg).

Espectro de masas ES+: 408 [M+H]⁺

Ejemplo 1

N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxiformamida.

5 Una mezcla que consiste en N-[(R)-2-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-benciloxi formamida (108 mg en bruto) con paladio al 10% sobre carbono se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5,5 h. La mezcla se filtró y se retiró el disolvente al vacío. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (30 mg, 38% para dos etapas). Espectro de masas ES+: 318 [M+H]⁺

Preparación 11

Hidrazida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

10 Una solución de benzo[1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (1,80 g, 10 mmol) en metanol (50 ml) con hidrato de hidrazina (0,97 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La retirada al vacío de todos los componentes volátiles proporcionó el compuesto del título (1,73 g, 96%) MH+ 181,

Ejemplo 2

N-[(R)-2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxiformamida.

15 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 9 mg del compuesto del título. MH+ 348

Ejemplo 3

N-hidroxi-N-[(R)-2-[5-(7-metoxi-benzofuran-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 44 mg (27% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 374 [M+H]⁺

20 Ejemplo 4

N-hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 16,3 mg (39% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 359 [M+H]⁺

Ejemplo 5

25 N-hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-8-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 17 mg (40% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 359 [M+H]⁺

Ejemplo 6

N-hidroxi-N-[(R)-2-(5-piridin-3-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida.

30 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 35 mg (41% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 319 [M+H]⁺

Ejemplo 7

N-[(R)-2-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxiformamida.

35 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 10 mg (14% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 386 [M+H]⁺

Ejemplo 8

N-[(R)-2-[5-(3,4-dimetoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxiformamida

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 39 mg (35% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 378 [M+H]⁺

40 Ejemplo 9

N-[(R)-2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi-formamida

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 33 mg (37% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 362 [M+H]⁺

Ejemplo 10

N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.

5 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 51 mg (50% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 341 [M+H]⁺

Ejemplo 11

N-hidroxi-((R)-2-[5-(6-metoxi-benzofuran-2-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida

10 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 19 mg (18% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 388 [M+H]⁺

Ejemplo 12

N-((R)-2-[5-(2,3-Dicloro-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-hidroxi formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 30 mg (28% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 402 [M+H]⁺

15 **Ejemplo 13**

N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 30 mg (42% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 364 [M+H]⁺

Ejemplo 14

20 **N-((R)-2-[5-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenoximetil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-hidroxi-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 20 mg (20% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 460 [M+H]⁺

Ejemplo 15

N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.

25 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 20 mg (21% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 321 [M+H]⁺

Ejemplo 16

N-hidroxi-N-((R)-2-[5-piridin-2-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.

30 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 73 mg (58% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 419 [M+H]⁺

Ejemplo 17

N-hidroxi-N-((R)-2-[5-piridin-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 25 mg (21% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 419 [M+H]⁺

35 **Ejemplo 18**

N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil) formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 20 mg (16% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 419 [M+H]⁺

Ejemplo 19

40 **N-Hidroxi-N-((R)-2-[5-(1H-indol-3-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 20 mg (45% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de

masas ES+: 357 [M+H]⁺

Ejemplo 20

N-((R)-2-((S)-5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-N-hidroxi-formamida.

5 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 37 mg (41% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 362 [M+H]⁺

Ejemplo 21

N-((R)-2-(5-Benzofuran-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-N-hidroxi-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 40 mg (37% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 358 [M+H]⁺

10 **Ejemplo 22**

N-hidroxi-N-((R)-2-(5-pirimidin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 18 mg (18% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 306 [M+H]⁺

Ejemplo 23

15 **N-((R)-2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-hidroxi-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 10 mg (13% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 361 [M+H]⁺

Ejemplo 24

N-hidroxi-N-((R)-2-(5-fenoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-formamida.

20 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 25 mg (30% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 334 [M+H]⁺

Ejemplo 25

N-hidroxi-N-((R)-2-((S)-5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-formamida.

25 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 24 mg (35% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 359 [M+H]⁺

Ejemplo 26

N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 47 mg (31% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 400 [M+H]⁺

30 **Ejemplo 27**

N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(quinolin-6-iloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 62 mg (32% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 385 [M+H]⁺

Ejemplo 28

35 **Fenilamida del ácido 5-((R)-1-((Formil-hidroxi-amino)-metil)-hexil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 41 mg (34% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 347 [M+H]⁺

Ejemplo 29

N-Hidroxi-N-((R)-2-(5-fenilaminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-formamida.

40 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 37 mg (22% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 333 [M+H]⁺

Ejemplo 30**N-((R)-2-[5-(2-cloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-Hidroxiformamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 10 mg del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 352 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 31****N-((R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-ciclohexil-propil)-N-hidroxiformamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 20 mg (34% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 344 [M+H]⁺

Ejemplo 3210 **N-((R)-2-[5-[2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-Hidroxi-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 72 mg (52% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 372 [M+H]⁺

Ejemplo 33**N-Hidroxi-N-((R)-2-[5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.**

15 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 26 mg del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 404 [M+H]⁺

Ejemplo 34**N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.**

20 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 7 mg del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 373 [M+H]⁺

Ejemplo 35**N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 96 mg (64% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 399 [M+H]⁺

25 **Ejemplo 36****N-Hidroxi-N-(2-[5-[(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 25 mg (29% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 403 [M+H]⁺

Ejemplo 3730 **N-((R)-2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-hidroxi-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 18 mg (28% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 358 [M+H]⁺

Ejemplo 38**N-hidroxi-N-((R)-2-(5-morfolin-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil)-formamida.**

35 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 65 mg (46% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 327 [M+H]⁺

Ejemplo 39**N-hidroxi-N-((R)-2-[5-[(3-trifluorometil-fenilamino)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.**

40 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 54 mg (66% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 401 [M+H]⁺

Ejemplo 40

N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-ciclopentil-propil]-N-hidroxi-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 43 mg (59% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 330 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 41**

N-hidroxi-N-[(R)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 24 mg (27% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 242 [M+H]⁺

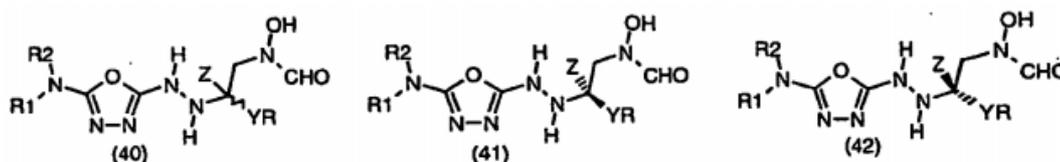
Ejemplo 42

10 **N-hidroxi-N-[(R)-2-(5-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 86 mg (58% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 371 [M+H]⁺

Tercera Realización

15 Como la tercera realización de la presente invención, se desvelan los compuestos de Fórmula (1) con X = NR₂, en la forma del compuesto racémico (40) y los compuestos quirales (41) y (42). Estos compuestos tienen preferentemente R₁ = H y Z = H.

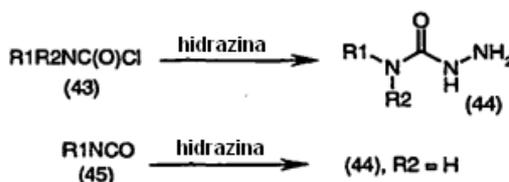


Los compuestos útiles preferentes en la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 20 N-Hidroxi-[(R)-2-(5-fenil-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-(5-[(R)-1-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-hexil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzamida;
 N-[(R)-2-[5-(Cloro-trifluorometil-fenil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(metil-fenil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 (5-[(R)-1-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexil]-[1,3,4]oxadiazol-1,2-il)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
 25 N-[(R)-2-[5-(3,5-Dicloro-fenil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi formamida;
 N-[(S)-2-Fluoro-2-(5-fenil-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi formamida; y
 N-[(R)-2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida.

30 Los siguientes esquemas sintéticos son meramente ilustrativos de los procedimientos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente invención y no tienen por objeto limitar el ámbito de la presente invención según se define en las reivindicaciones adjuntas.

Como se muestra en el Esquema 6, el tratamiento del cloruro de carbamilo R₁R₂NC(O)Cl (43) con hidrazina proporciona la semi-carbazida (44). De forma alternativa, la reacción del isocianato R₁NCO (45) con hidrazina proporciona la semicarbazida (44) en la que R₂ = H.

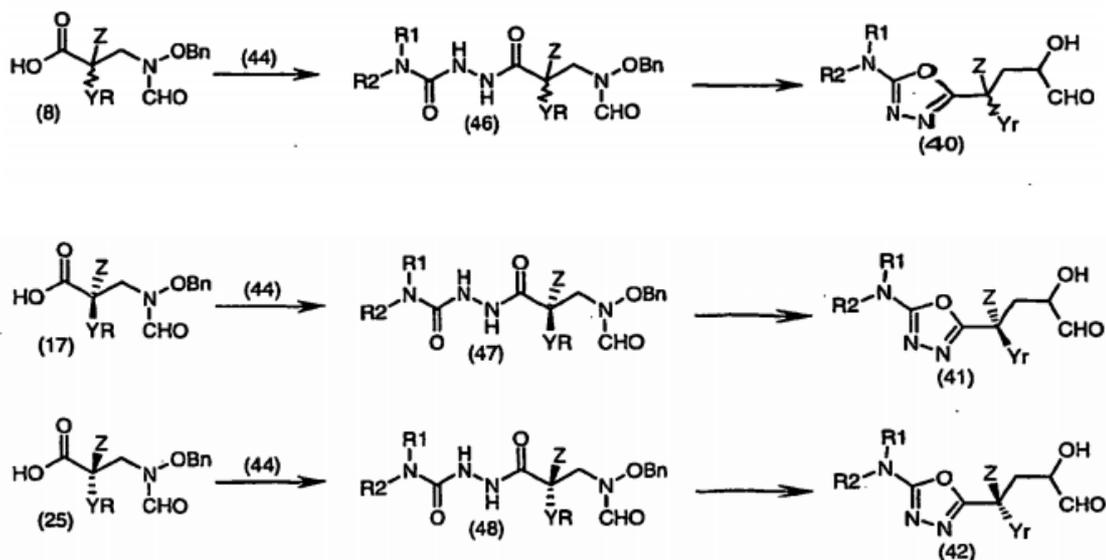


35 **Esquema 6.**

Como se muestra en el Esquema 7, el acoplamiento del ácido carboxílico (8) con la semicarbazida (44) proporciona la semicarbazida acilada (46). La ciclación usando un agente deshidratante tal como el reactivo de Burgess con

irradiación microondas a 140 °C proporciona el oxadiazol. De forma alternativa, la ciclación se puede realizar usando trifetilfosfina con tetracloruro de carbono y una base tal como trietil amina en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. La hidrogenólisis para retirar el grupo bencilo usando un catalizador, tal como Pd al 10%/C, en un disolvente apropiado, tal como etanol, da el compuesto (47). Usando esta metodología, el ácido quiral (17) o (25) proporciona el compuesto final (49) o (51).

5



Esquema 7.

Ejemplos Sintéticos

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no se interpretan como una limitación del ámbito de la presente invención. Las mismas convenciones y condiciones experimentales generales descritas en la Sección Experimental de la Segunda Realización son aplicables aquí.

Los compuestos desvelados en los Ejemplos 31 a 51 se prepararon siguiendo los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 1.

Preparación 12.

15 4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)semicarbazida.

A una solución de isocianato de 4-cloro-3-trifluorometilfenilo (806 mg, 3,61 mmol) en benceno (36 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrato de hidrazina (0,177 ml, 3,64 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo durante 1,5 h a temperatura ambiente. La evaporación al vacío, seguida de la purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (576 mg, 62%). MH+ 254,

20 Ejemplo 43

N-((R)-2-[5-(Cloro-trifluorometil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-hidroxi-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 20 mg (15% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 421 [M+H]⁺

Ejemplo 44

25 N-(5-((R)-1-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-hexil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 25 mg (12% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 347 [M+H]⁺

Ejemplo 45

N-hidroxi-[(R)-2-(5-fenilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida.

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 35 mg (17% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 319 [M+H]⁺

Ejemplo 46**N-hidroxi-N-((R)-2-[5-(N-metil-N-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 60 mg (54% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 333 [M+H]⁺

5 **Ejemplo 47****(5-((R)-1-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-hexil)-[1,3,4]oxadiazol-1,2-il)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 27 mg (15% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 391 [M+H]⁺

10 **Ejemplo 48****N-((R)-2-[5-(3,5-Dicloro-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-hidroxi-formamida.**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 8,5 mg (8% + 24% del compuesto monoclorado) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 387 [M+H]⁺

Preparación 1315 **(4S)-Bencil-3-(2-fluoroheptanoil)oxazolidin-2-ona.**

A una solución de (4S)-bencil-3-heptanoil-oxazolidin-2-ona (12,0 g, 41,4 mmol) en THF (30 ml) agitada en atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (50 ml de solución 1 M en THF, 50 mmol). Esto se agitó durante 1 h a -78 °C y a continuación se añadió a una solución de N-fluorobencenosulfonamida (14,3 g, 45,5 mmol) en THF (60 ml) agitada en atmósfera de N₂ a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a -78 °C y a continuación se paró con cloruro de amonio acuoso. La mezcla de productos se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se retiraron todos los componentes volátiles. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10% hexano al 90%) proporcionó 10,08 g (79%) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 308 [M+H]⁺

Ejemplo 4925 **N-[(S)-2-Fluoro-2-(5-fenilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi formamida**

La purificación por HPLC preparativa proporcionó 70 mg (50% en tres etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 337 [M+H]⁺

Ejemplo 50**N-((R)-2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil)-N-hidroxi-formamida.**

30 La purificación por HPLC preparativa proporcionó 46 mg (27% en dos etapas) del compuesto del título. Espectro de masas ES+: 377 [M+H]⁺

Composiciones, Administración y Ensayos Biológicos

35 Los compuestos de Fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de una manera estándar para los antibióticos, por ejemplo, mediante administración por vía oral, parenteral, sublingual, dérmica, transdérmica, rectal, inhalatoria o bucal.

Las composiciones de Fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activas cuando se administran por vía oral se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas, cremas y pastillas para chupar. Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido como por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agentes colorantes o aromatizantes. Cuando la composición es en forma de comprimido, se puede utilizar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para la preparación de formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición es en forma de cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición es en forma de cápsula cubierta de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, e incorporarse en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión de un compuesto o una sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que contiene opcionalmente un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo,

polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

Las composiciones para inhalación típicas son en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelente convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

- 5 Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es activo cuando se administra mediante esta vía, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

- 10 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo convencional acuoso o no acuoso, por ejemplo, una crema, pomadas, loción o pasta, o están en forma de un parche, emplasto o membrana con medicación.

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

- 15 Cada unidad de dosificación para administración oral contiene de forma adecuada de 0,1 mg a 500 mg/Kg, y preferentemente 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 (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculada como un ácido libre. Cada unidad de dosificación para administración intranasal contiene de forma adecuada 1-400 mg y preferentemente de 10 a 200.

- 20 No se espera ningún efecto toxicológico inaceptable cuando los compuestos de la presente invención se administren de acuerdo con la presente invención.

La actividad biológica de los compuestos de Fórmula (1) se demuestra mediante los siguientes ensayos:

Ensayos Biológicos

- 25 La actividad de la PDF de *S. aureus* o *E. coli* se mide a 25 °C, usando un ensayo continuo de unión enzimática desarrollado por Lazennec & Meinnel ("Formate deshidrogenasa-coupled spectrophotometric assay of peptide deformilase", Anal. Bio-chem 1997, 244, pp.180-182), con leves modificaciones. La mezcla de reacción está contenida en 50 ul con tampón fosfato potásico 50 mM (pH 7,6), NAD 15 mM y 0,25 U de formiato deshidrogenasa. El péptido sustrato, f-Met-Ala-Ser, se incluye a la concentración de K_M . Se provoca la reacción con la adición de enzima Def1 10 nM, y se monitoriza la absorbancia durante 20 minutos a 340 nm.

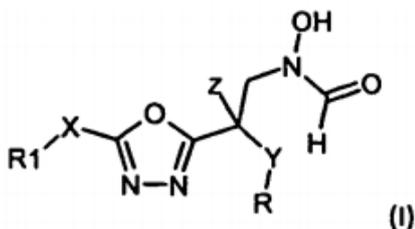
Ensayo de Actividad Antimicrobiana

- 30 La actividad microbiana de células completas se determinó mediante microdilución de caldo de cultivo usando el procedimiento recomendado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". El compuesto se ensayó en diluciones seriadas dos veces en un rango de 0,06 a 64 mcg/ml. Se evaluó un grupo de 12 cepas en el ensayo. Este grupo consiste en las siguientes cepas de laboratorio: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Staphylococcus aureus* WCUH29, *Enterococcus faecalis* I, *Enterococcus faecalis* 7, *Haemophilus influenzae* Q1, *Haemophilus influenzae* NEMC1, *Moraxella catarrhalis* 1502, *Streptococcus pneumoniae* 1629, *Streptococcus pneumoniae* N1387, *Streptococcus pneumoniae* N1387, *E. coli* 7623 (AcrABEFD+) and *E. coli* 120 (AcrAB-). Se determinó la concentración inhibitoria mínima (MIC) como la menor concentración del compuesto que inhibe el crecimiento de forma visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar en la determinación del punto final de la MIC.

- 40 La descripción anterior desvela completamente la presente invención incluyendo las realizaciones preferentes de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones desveladas de forma específica en el presente documento están dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que alguien experto en la materia puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Por lo tanto, los Ejemplos del presente documento se interpretan como meramente ilustrativos y no como una limitación en ningún sentido del ámbito de la presente invención. Las realizaciones de la presente invención en las que se reclama una propiedad o privilegio exclusivo se definen a continuación.
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1):



en la que:

- 5 X se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, NR₂, O, NR₂CO, CONR₂ y un enlace;
 Y representa O, CH₂ o un enlace:
 Z representa H o F;
 R se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi, halógeno, o alquilsulfanilo C₁₋₃; alquenilo C₂₋₆
 opcionalmente sustituido con alcoxi, halógeno, o alquilsulfanilo C₁₋₃; alquinilo C₂₋₆ opcionalmente
 sustituido con alcoxi, halógeno, o alquilsulfanilo C₁₋₃; carbociclo (CH₂)_n-C₃₋₆ opcionalmente
 sustituido con alcoxi, halógeno, o alquilsulfanilo C₁₋₃; (CH₂)_n-R₃ {en la que R₃ es fenilo, furano,
 benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano, 1,4-benzodioxano o
 benzo[1,3]dioxol; R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más Cl, Br, I, alquilo C₁₋₃
 15 opcionalmente sustituido con uno a tres F, o C₁₋₂ alcoxi, opcionalmente sustituido con uno a tres
 F};

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:

20 hidrógeno, alquilo C₁₋₃ sustituido, alquenilo C₂₋₃ sustituido, alquinilo C₂₋₃ sustituido, carbociclo
 (CH₂)_n-C₃₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y aminocarbonilo siempre que X sea (CH₂)_n
 cuando R₁ representa aminocarbonilo;

R₂ representa:

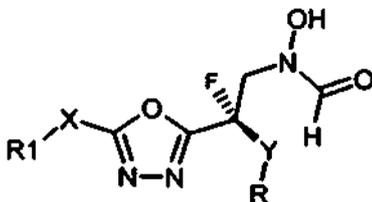
hidrógeno, o alquilo C₁₋₃ sustituido;

X representa (CH₂)_n, NR₂, O, NR₂CO, CONR₂ o un enlace;

Y representa O, CH₂ o un enlace covalente;

25 Z representa hidrógeno o flúor; preferentemente flúor; y n representa un entero entre 0 y 2 o una sal,
 solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la siguiente configuración absoluta:



en la que:

- 30 X se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, NR₂, O, NR₂CO, CONR₂ y un enlace;
 Y representa O, CH₂ o un enlace:
 Z representa H o F;

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X = CH₂ o un enlace; o una sal, solvato o derivado
 fisiológicamente funcional del mismo.

35 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X = NR₂; o una sal, solvato o derivado
 fisiológicamente funcional del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 N-[(R)-2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(7-metoxi-benzofuran-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-piridin-3-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 10 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(2,3-Dicloro-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-hidroxi formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenoximetil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 15 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-piridin-2-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-piridin-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil] formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(1H-indol-3-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil] formamida;
 N-[(R)-2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 20 N-[(R)-2-[5-Benzofuran-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-pirimidin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-fenoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[(S)-5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 25 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(4-imidazol-1-il-fenoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(quinolin-6-ilo-ximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 Fenilamida del ácido 5-[(R)-1-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-hexil]-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-fenilaminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(2-Cloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-Hidroxi-formamida;
 30 N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-ciclohexil-propil]-N-hidroxi-formamida.
 N-[(R)-2-[5-[2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-Hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 35 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-[5-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-morfolin-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-[(3-trifluorometil-fenilamino)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 N-[(R)-2-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-ciclopentil-propil]-N-hidroxi-formamida;
 40 N-Hidroxi-N-[(R)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida; y
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- N-Hidroxi-[(R)-2-(5-fenilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-formamida;
 N-(5-[(R)-1-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-hexil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzamidamida;
 45 N-[(R)-2-[5-(Cloro-trifluorometil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi-formamida;
 N-Hidroxi-N-[(R)-2-[5-(metil-fenil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-formamida;
 (5-[(R)-1-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-hexil]-[1,3,4]oxadiazol-1,2-il)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
 N-[(R)-2-[5-(3,5-Dicloro-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-heptil]-N-hidroxi formamida;
 50 N-[(5)-2-Fluoro-2-(5-fenilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi formamida; y
 N-[(R)-2-[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-heptil]-N-hidroxi-formamida.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en terapia.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.