(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 390 767**

(51) Int. CI.:

C07C 259/06 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)
C07D 317/68 (2006.01)
C07D 319/18 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03812968 .0**
(96) Fecha de presentación: **11.12.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1585757**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

(54) Título: **Inhibidores de la péptido desformilasa**

(30) Prioridad:
11.12.2002 US 432515 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2012

(73) Titular/es:
GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US

(72) Inventor/es:
LEE, JINHWA y
CHRISTENSEN, SIEGFRIED, B., IV

(74) Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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 desformilasa

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

El promotor bacteriano metionil-ARNt es modificado por la metionil-ARNt formiltransferasa (FMT) para producir formil-metionil-ARNt. Después, la formil-metionina (f-Met) se incorpora en los extremos *N*-terminales de los polipéptidos recién sintetizados. Luego, la polipéptido desformilasa (PDF o Def) desformila los productos principales de la traducción, produciendo *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, que se reciclan. Tanto la PDF como la MAP son 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)

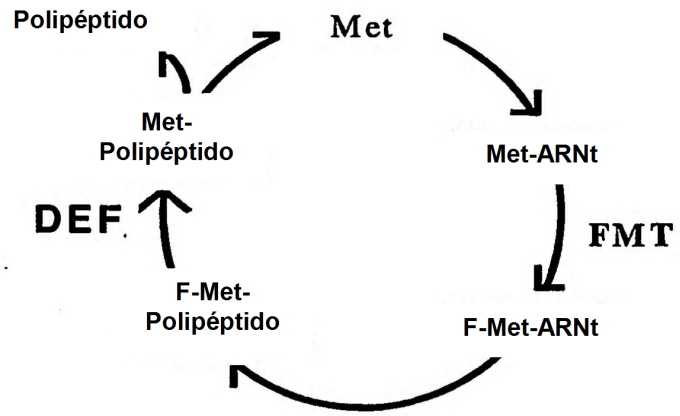


Figura 1. El ciclo de la metionina

Hasta la fecha, se han descubierto 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 coincide con la observación de que el ARN de cloroplastos y los procesos de síntesis de proteínas son muy similares a los de las eubacterias. Aunque hay poca información sobre la expresión proteica de homólogos del gen PDF de mamíferos (Bayer Aktiengesellschaft, Pat. W02001/42431), hasta la fecha, no se ha demostrado el papel funcional de dichas proteínas (Meinnel T., *Parasitology Today*, 16(4), 165-168, 2000).

La polipéptido desformilasa se encuentra en todas las eubacterias, de las que se dispone de una información muy amplia sobre la secuencia genómica. La diversidad de las secuencias entre los homólogos de PDF es elevada, con sólo un 20% de identidad entre secuencias poco relacionadas. Sin embargo, la conservación en torno al sitio activo es muy alta, con varios residuos completamente conservados, entre los que se incluyen una cisteína y dos histidinas que son necesarias para coordinar el metal del sitio activo (Meinnel, T. *et al.*, *Journal of Molecular Biology*, 267, 749-761, 1997).

La PDF se reconoce como una atractiva diana antibacteriana, 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 proteica eucariótica (Rajagopalan *et al., J. Am. Chem. Soc.* 119, 12418-12419, 1997) y se conserva universalmente en procariotas (Kozak, M. *Microbiol. Rev.*, 47,1-45, 1983). Por lo tanto, los inhibidores de la PDF pueden servir como agentes antibacterianos de amplio espectro.

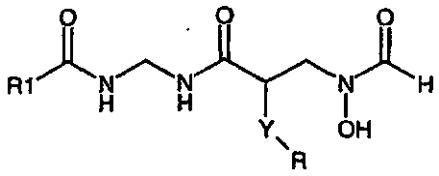
El documento WO 01/85170 revela derivados de *N*-formil-*N*-hidroxi-alquilamina útiles para la inhibición de la PDF que tienen aplicación como agentes antibacterianos.

Resumen de la invención

La presente invención implica nuevos compuestos antibacterianos representados por la Fórmula (1) que se presenta a continuación en la presente memoria y a su uso como inhibidores de la PDF.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1):



(1)

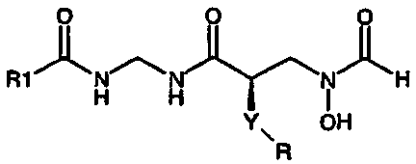
en la que:

R se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con alcoxilo, halógeno o alquilsulfanilo C_{1-3});
alquenilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con alcoxilo, halógeno o alquilsulfanilo C_{1-3});
alquinilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con alcoxilo, halógeno o alquilsulfanilo C_{1-3});
$(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con alcoxilo, halógeno o alquilsulfanilo C_{1-3}); y $(CH_2)_n$-R2, en el que R2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano, 1,4-benzodioxano o benzo[1,3]dioxol; R2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, I, alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno a tres F) y alcoxilo C_{1-2} (opcionalmente sustituido con uno a tres F);

R1 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;
Y representa O, CH_2 o un enlace covalente; y
n es un número entero de 0 a 2;
o una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

A continuación, se indica la configuración absoluta más preferida de los compuestos de fórmula (1) de la presente invención:



Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo” se refiere a radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de “alquilo” como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, hexilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “alquilo sustituido” se refiere a un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que incluye alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor), alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxilo C_{1-2} (opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor), sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, guanidino, carboxilo, aminocarbonilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heterocíclico, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, ureido, nitro, ciano y halógeno, permitiéndose múltiples grados de sustitución.

Como se usa en la presente memoria, el término “alquenilo” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace doble de carbono-carbono. Los ejemplos de “alquenilo”, como se usa en la presente memoria, incluyen, pero sin limitación, etenilo y propenilo.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “alquenilo sustituido” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace doble de carbono-carbono opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que incluye alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno a tres F), amino, arilo, ciano y halógeno, permitiéndose múltiples grados de sustitución.

Como se usa en la presente memoria, el término “alquinilo” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple de carbono-carbono. Los ejemplos de “alquinilo” como se usa en la

presente memoria, incluyen, pero sin limitación, acetilenilo y 1-propinilo.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “alquinilo sustituido” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple de carbono-carbono opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que incluye alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno a tres F), amino, arilo y halógeno, permitiéndose múltiples grados de sustitución.

Como se usa en la presente memoria, el término “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I), y "halo" se refiere a los radicales de halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en la presente memoria, el término “carbociclo” se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbono. Para los carbociclos con anillos de cinco a siete miembros, se permite un enlace doble por anillo. Los ejemplos de grupos “carbociclo” incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “carbocilo sustituido” se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que incluye alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno a tres F), alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxilo C_{1-2} (opcionalmente sustituido con uno a tres F), sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, guanidino, carboxilo, aminocarbonilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo, heterocíclico, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, nitro, ureido, ciano y halógeno, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Para los carbociclos con anillos de cinco a siete miembros, se permite un enlace doble por anillo.

Como se usa en la presente memoria, 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 que forman un sistema de anillos. Los sustituyentes opcionales ejemplares incluyen alquilo C_{1-3} sustituido, alquenilo C_{2-3} sustituido, alquinilo C_{2-3} sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno a tres F), ariloxilo, aralcoxilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, aciloxilo, aroiloxilo, heteroaroiloxilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno o ureido, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Dicho anillo o sistema de anillos puede estar opcionalmente condensado con uno o más anillos arilo opcionalmente sustituidos (incluyendo anillos de benceno), anillos carbociclo o anillos heterocíclicos. Los ejemplos de grupos “arilo” incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, indanilo, antracilo o fenantrilo, así como derivados sustituidos de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de cinco a seis miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene una o más sustituciones heteroatómicas seleccionadas entre S, SO, SO_2, O, N o *N*-óxido, o a dicho arillo aromático condensado con uno o más anillos opcionalmente sustituidos, tales como anillos heteroarilo, anillos arilo, anillos heterocíclicos o anillos carbocíclicos (p. ej., un sistema de anillos bicíclico o tricíclico). Los ejemplos de sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que incluye alquilo C_{1-3} sustituido, alquenilo C_{2-3} sustituido, alquinilo C_{2-3} sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno a tres F), ariloxilo, aralcoxilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, aciloxilo, aroiloxilo, heteroaroiloxilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno o ureido, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" usados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzotriazolilo, benzotriazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, benzofuranilo, 9*H*-a-carbolinilo, cinnolinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]-piridinilo, furanilo, furo[2,3-b]piridinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, indolizinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxotiadiazolilo, oxadiazolilo, ftalazinilo, piridilo, pirrolilo, purinilo, pteridinilo, fenazinilo, pirazolilo, piridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirrolizinilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, 4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-il]-quinolin-4-ilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, tiofenilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo y sus versiones sustituidas.

Como se usa en la presente memoria, el término “alcoxilo” se refiere al grupo $-OR_a$, en el que R_a es alquilo según lo definido anteriormente. Los grupos alcoxilo ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo y *t*-butoxilo.

Como se usa en la presente memoria, el término “aralcoxilo” se refiere al grupo $-OR_aR_b$, en el que R_a es alquilo y R_b es arilo según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “ariloxilo” se refiere al grupo $-OR_a$, en el que R_a es arilo según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “mercapto” se refiere al grupo -SH.

Como se usa en la presente memoria, el término "sulfanilo" se refiere al grupo $-SR_a$, en el que R_a is alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "sulfinilo" se refiere al grupo $-S(O)R_a$, en el que R_a is alquilo sustituido,

carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "sulfonilo" se refiere al grupo -$S(O)_2R_a$, en el que R_a is alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “oxo” se refiere al grupo =O.

Como se usa en la presente memoria, el término “hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

Como se usa en la presente memoria, el término "amino" se refiere al grupo -NH_2. El grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “ciano” se refiere al grupo -CN.

Como se usa en la presente memoria, el término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -$S(O)_2NH_2$. El grupo aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "sulfonilamino" se refiere al grupo -$NHS(O)_2R_a$, en el que R_a is alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "carboxiamida" se refiere al grupo -$NHC(O)R_a$, en el que R_a is alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “carboxilo” se refiere al grupo =C(O)OH. El grupo carboxilo está opcionalmente sustituido con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "aminocarbonilo" se refiere al grupo –$C(O)NH_2$. El grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “ureido” se refiere al grupo -$NHC(O)NHR_a$, en el que R_a es hidrógeno, alquilo, carbocilo o arilo según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “guanidino” se refiere al grupo -$NHC(=NH)NH_2$.

Como se usa en la presente memoria, el término "acilo" se refiere al grupo -$C(O)R_a$, en el que R_a is alquilo, carbociclo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “aroilo” se refiere al grupo -$C(O)R_a$, en el que R_a es arilo según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “heteroaroilo” se refiere al grupo -$C(O)R_a$, en el que R_a es heteroarilo según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "aciloxilo" se refiere al grupo -$OC(O)R_a$, en el que R_a is alquilo, carbociclo o heterocíclico, según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “aroiloxilo” se refiere al grupo -$OC(O)R_a$, en el que R_a es acrilo según lo definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término “heteroaroiloxilo” se refiere al grupo -$OC(O)R_a$, en el que R_a es heteroarilo según lo definido anteriormente.

También se incluyen en la presente invención sales y complejos farmacéuticamente aceptables tales como sales clorhidrato, bromhidrato y trifluoroacetato, y sales sodio, potasio y magnesio. Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y diastereómeros se engloban dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos preferidos útiles en la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en:

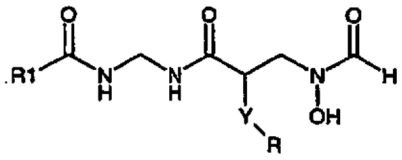
((*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino)-metil)-amida de ácido quinolin-8-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido quinolin-6-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoil]amino}-metil)-amida de ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico.

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4] dioxepin-7-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 5-trifluorometil-furan-2-carboxílico.
3,4-Difluoro-*N*-({(R)-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-benzamida.
2,3-Difluoro-*N*-({(*R*)-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-benzamida.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de [1,8]naftiridin-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.
{[(*R*)-2-Ciclopentilmetil-3-(formil-hidroxi-amino)-propanoilamino]-metil}-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-7,7,7-trifluoro-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico.

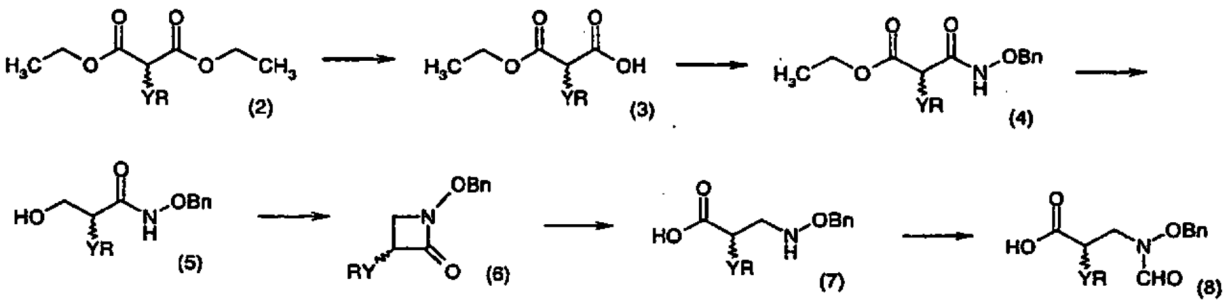
Secuencia sintética general

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que son meramente ilustrativos de los procedimientos mediante los que se pueden preparar los compuestos de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la invención según lo definido en las reivindicaciones anexas.

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



(1)



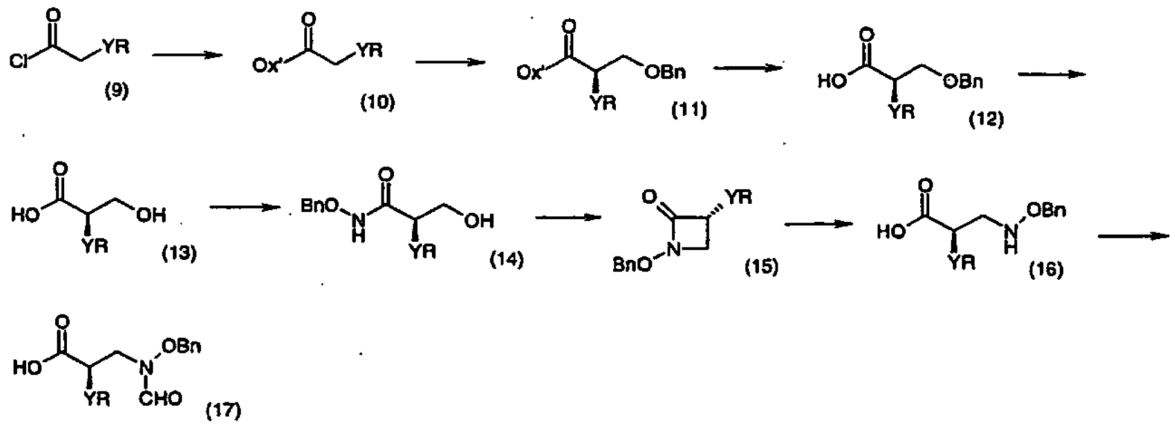
Esquema 1

Como se muestra en el Esquema 1, el compuesto intermedio (8) se puede preparar haciendo reaccionar el dialquilmalonato monosustituido (2) con una base, tal como hidróxido de potasio, en un disolvente apropiado, tal como etanol/agua, proporcionando el mono-ácido (3). El acoplamiento de (3) con *O*-bencilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como clorhidrato 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 de la funcionalidad 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). El tratamiento del alcohol (5) en condiciones de Mitsunobu proporciona la lactama (6). Se puede realizar la misma transformación tratando (5) con trifenilfosfina, tetracloruro de carbono y una base, tal como trietilamina, obteniéndose (6). La hidrólisis de la lactama (6) usando, por ejemplo, hidróxido de litio en una mezcla de disolventes apropiada, tal como THF-H_2O-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, proporcionando el compuesto formilado (8).

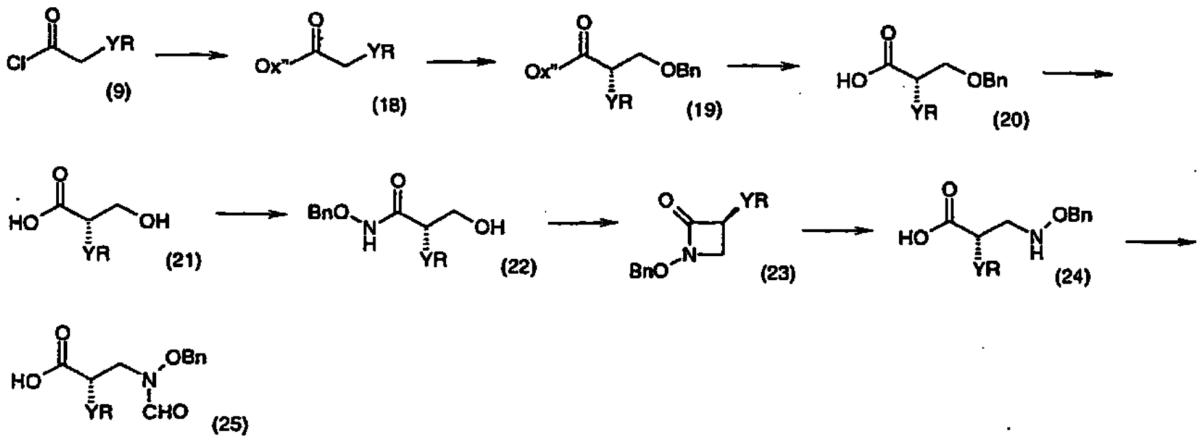
Se puede resolver cualquier racemato al nivel de cualquier compuesto intermedio durante la síntesis o al nivel del producto final usando, por ejemplo, un procedimiento de cromatografía quiral, para proporcionar el compuesto (8) en cada una de las dos formas enantiómera.

Alternativamente, se puede preparar un enantiómero del compuesto intermedio (8), tal como (17) del Esquema 2 o (25) del Esquema 3, haciendo reaccionar un cloruro de ácido apropiado (9) con un agente quiral, tal como oxazolidinona

quiral de Evans, en presencia de una base, tal como *n*-butil-litio, proporcionando el compuesto intermedio quiral (10) del Esquema 2 o (18) del 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) o (19), dependiendo de la selección del auxiliar quiral.



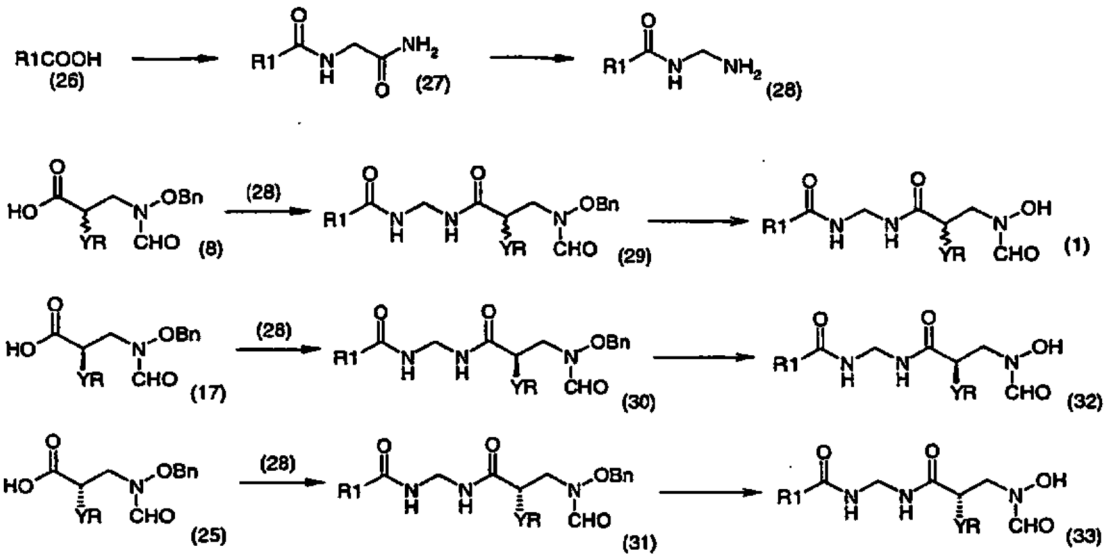
Esquema 2



Esquema 3

La conversión del compuesto (11) o (19) en el correspondiente hidroxiácido (13) o (21) se puede realizar mediante una secuencia que comprende la escisión oxidativa de la oxazolidinona quiral, usando, por ejemplo, H_2O_2 e hidróxido de litio, con los respectivos compuestos intermedios (12) o (20), seguidos de hidrogenolisis. El acoplamiento del ácido (13) o (21) con benciloxiamina en presencia de agentes de acoplamiento tales como EDCI/DMAP proporciona las amidas (14) o (22), respectivamente. Éstos se pueden ciclar a las azetidin-2-onas (15) o (23) usando las condiciones de Mitsunobu o una combinación de trifenilfosfina/tetracloruro de carbono/trietilamina. La hidrólisis de la azetidin-2-ona (15) o (23) usando, por ejemplo, hidróxido de litio en un disolvente apropiado da el correspondiente ácido (16) o (24), respectivamente. La conversión del compuesto (16) o (24) en el formiato (17) o (25) se puede conseguir usando un agente de formilación apropiado, tal como ácido fórmico/anhídrido acético o metilformiato, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano.

Como se muestra en el Esquema 4, el acoplamiento del ácido carboxílico R1COOH (26) con clorhidrato de glicinamida en condiciones tales como DMAP/EDCI o EDCUHOAt/NMM proporciona la *N*-carbamoilmetilamida (27). La redistribución de (27) usando [bis(trifluoroacetoxi)yodo]-benceno (PIFA) en un disolvente tal como una mezcla de acetonitrilo y agua, seguida del tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico proporciona la *N*-aminometilamida en forma de la sal correspondiente (28). El acoplamiento de (28) con ácido (8) en condiciones tales como DMAP/EDCI o EDCI/HOAt/NMM proporciona (29) que se puede desbencilar mediante hidrogenación usando un catalizador tal como Pd/C al 10% en un disolvente apropiado, tal como etanol, dando el compuesto deseado (1). De manera similar, el acoplamiento del ácido quiral (17) o (25) con (28) proporciona el correspondiente producto (30) o (31). La hidrogenolisis del grupo bencilo da el compuesto deseado (32) o (33).



Esquema 4

Ejemplos sintéticos

A continuación, se describirá la invención con referencia a los siguientes ejemplos, que son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención.

Como se usan en la presente memoria, los símbolos y las convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos corresponden a los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, en "The Journal of the American Chemical Society" o "The Journal of Biological Chemistry". En general, se usan abreviaturas convencionales de una sola letra o de tres letras para designar los residuos de aminoácido que, a no ser que se indique lo contrario, se supone que están en la configuración *L*. A no ser que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se adquirieron en proveedores comerciales y se usaron sin mayor purificación.

Hz (Hercio)

T_r (tiempo de retención)

MeOH (metanol)

EtOH (etanol)

TFA (ácido trifluoroacético)

DMSO (dimetilsulfóxido)

DCM (diclorometano)

CDI (1,1-carbonildiimidazol)

HOSu (*N*-hidroxisuccinimida)

HOBT (1-hidroxibenzotriazol)

mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)

DCC (diciclohexilcarbodiimida)

NMM (*N*-metil-morfolina)

DMAP (4-dimetilaminopiridina)

TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio)

CLAR (cromatografía en fase líquida de alta resolución);

BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);

EDCI (clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida);

HBTU (hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*- tetrametiluronio);

CCF (Cromatografía de Capa Fina)

FI (fase inversa);

i-PrOH (isopropanol);

TEA (trietilamina);

THF (tetrahidrofurano);

AcOEt o EtOAc (acetato de etilo);

DMF (*N,N*-dimetilformamida);

HOAc (ácido acético);

Ac (acetilo);

BOC (*terc*-butiloxicarbonilo);

FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo);

CBZ (benciloxicarbonilo)

HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol)

Bn (bencilo);

PIFA ([bis(trifluoroacetoxi)yodo]-benceno).

Todas las referencias a éter son a dietiléter; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A no ser que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en ºC (grados centígrados). A no ser que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizan bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente y todos los disolventes están en la máxima pureza disponible.

Los espectros de RMN de ^{1}H (en lo sucesivo también "RMN") se registraron en un espectrómetro Varian VXR-300, Varian Unity-300, instrumento Varian Unity-400, Brucker AVANCE-400, General Electric QE-300 o Bruker AM 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de escisión describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete), a (ancho).

Los espectros de masas se procesaron en un sistema de CL-EM de acceso abierto usando ionización por electronebulización. Condiciones de la CL: CH_3CN del 4,5% al 90% (TFA al 0,02%) en 3,2 min, manteniendo durante 0,4 min y reequilibrando durante 1,4 min; detección mediante EM, UV a 214 nm, y un detector de la dispersión luminosa (ELS). Columna: 1 x 40 mm Aquasil (C18).

Para la CLAR preparativa (prep); se inyectaron aprox. 50 mg de los productos finales en 500 ul de DMSO sobre una columna YMC CombiPrep ODS-A de 50 x 20 mm de D.I. a 20 ml/min con un gradiente de10 min de CH_3CN al 10% (TFA al 0,1%) a CH_3CN al 90% (TFA al 0,1%) en H_2O (TFA al 0,1%) y manteniendo durante 2 min. La cromatografía por desorción súbita se realizó sobre gel de sílice 60 de Merck (malla de 230-400).

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

Los siguientes esquemas sintéticos son meramente ilustrativos de los procedimientos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención según lo definido en las reivindicaciones anexas.

Los compuestos revelados en los Ejemplos 2 a 32 se prepararon siguiendo los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 1. Los compuestos revelados en los Ejemplos 34 a 47 se prepararon siguiendo los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 33.

Preparación 1

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

A una solución de (*S*)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (3,3 g, 18,6 mmol) en THF (50 ml) a -78ºC, se añadió *n*-BuLi en gotas (7,4 ml, solución 2,5M en hexano, 18,6 mmol). Tras agitar durante 30 min a la misma temperatura, se trató la mezcla de reacción con cloruro de heptanoílo (2,76 g, 18,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción y se dejó calentar hasta 10ºC durante 5 h y luego se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (100 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La eliminación del disolvente bajo presión reducida produjo el compuesto del título. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,69 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,31 (dd, J =13,4; 3,3 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,79 (dd, 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). MH+ 290.

Preparación 2

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

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) in diclorometano (55 ml) a 0ºC, se añadió diisopropiletilamina en gotas (3,1 ml, 17,62 mmol). Tras agitar a 0ºC durante 1 hora, se hizo reaccionar el enolato de titanio resultante con bencilclorometiléter (TCI-America, 4,9 ml, 32,04 mmol) a 0ºC durante 6 h. Luego se detuvo la mezcla de reacción con agua (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (100 ml x 2). Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el disolvente bajo presión reducida, la purificación mediante cromatografía en columna por desorción súbita usando un sistema de elución de hexano/EtOAc (5:1)) produjo el compuesto del título. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,21 (m, 10H), 4,74 50 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,28-4,13 (m, 3H), 3,82 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 9,0; 4,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,5; 3,1 Hz, 1H), 2,71 (dd, 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). MH+ 410.

Preparación 3

Ácido (3*R*)-benciloxi-2-pentilpropiónico

Se trató una solución 0,05M 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 con H_2O_2 al 30% (4,5 ml, 39,12 mmol), seguido de LiOH (0,48 g, 9,78 mmol) a 0ºC. Se agitó la mezcla resultante y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el THF al vacío. Se lavó el residuo con diclorometano (50 ml x 2) para eliminar la (*S*)-4-benciloxazolidin-2-ona. Se aisló el producto deseado mediante extracción en EtOAc de la fase acuosa acidificada (pH 1~2). No se requirió más purificación. El reposo bajo un alto vacío proporcionó el compuesto del título. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CHCl_3$) δ 11,1 (sa, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,58 (dd, 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). MH+ 251.

Preparación 4

Ácido 3-hidroxi-(2*R*)-pentilpropiónico

A una solución de ácido (*R*)-3-benciloxi-2-pentil-propiónico (1,54 g, 6,16 mmol) en EtOH (100 ml), se añadió Pd/C al 10% (310 mg). Se sometió la mezcla de reacción a hidrogenación durante una noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite y se lavó con EtOH (50 ml x 3). La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del título. No se requirió más purificación. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CHCl_3$) δ 6,30 (sa, 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). MH+ 161.

Preparación 5

***N*-Benciloxi-3-hidroxi-(2*R*)-pentilpropionamida**

A una mezcla de ácido (*R*)-3-hidroxi-2-pentilpropiónico (0,92 g, 5,75 mmol), clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina (0,92 g, 5,75 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,41 g, 11,50 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0ºC, se añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,11 g, 5,75 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante una noche, se detuvo la reacción con solución acuosa 1N de HCl (25 ml) y se extrajo con diclorometano (25 ml x 2). Se lavaron los extractos orgánicos con agua, salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La eliminación del disolvente bajo presión reducida produjo el compuesto del título. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CHCl_3$) δ 9,22 (sa, 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 (sa, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MH+ 266.

Preparación 6

1-benciloxi-(3*R*)-pentil-azetidin-2-ona

A una mezcla de (*R*)-*N*-benciloxi-3-hidroxi-2-pentilpropionamida (1,41 g, 5,32 mmol) y trifenilfosfina (1,68 g, 6,39 mmol) en THF (53 ml), se añadió dietilazodicarboxilato en gotas (1,1 ml, 6,39 mmol) a 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. Luego se detuvo la reacción con agua (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el disolvente al vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna por desorción súbita (hex:EtOAc (5/1)), proporcionando el compuesto del título. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CHCl_3$) δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,87 40 (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). MH+ 248.

Preparación 7

Ácido 3-benciloxiamino-(2*R*)-pentilpropiónico

A una mezcla de (*R*)-1-benciloxi-3-pentilazetidin-2-ona (0,96 g, 3,89 mmol) en una mezcla de THF-H_2O-MeOH (50 ml, 3:1:1 v/v), se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,91 g, 38,9 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua (25 ml) a la mezcla. Se acidificó la solución hasta un pH 5-6 con solución acuosa 3N de HCl. Se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CHCl_3$) δ 9,80 (sa, 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). MH+ 266.

Preparación 8

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

A una solución fría de ácido (*R*)-3-benciloxiamino-2-pentilpropiónico (1,03 g, 3,89 mmol) en HCO_2H (19 ml) y diclorometano (19 ml) a 0ºC, se añadió anhídrido acético (3,9 ml, 41,2 mmol). Se agitó la mezcla a 0ºC durante 3 horas. Se retiraron los volátiles por evaporación al vacío. A esto, se añadió diclorometano (50 ml). Se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre $MgSO_4$. La filtración y la evaporación al vacío proporcionaron el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, $CHCl_3$) δ 8,07 (sa, 1H), 7,29 (m, 5H), 4,91-4,71 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 5 1,54 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,20 (m, 6H), 0,80 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MH+ 294.

Preparación 9

***N*-Carbamoilmetil-quinolin-8-carboxamida**

A una mezcla de ácido quinolin-8-carboxílico (3,45 mmol), clorhidrato de glicinamida (3,45 mmol), NMM (41,43 mmol) y HOAt (4,14 mmol) en DMF (17 ml) a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (4,14 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante una noche, se purificó la mezcla de reacción mediante CLAR, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. MH+ 230.

Preparación 10

Clorhidrato de *N*-aminometil-quinolin-8-carboxamida

Se disolvió PIFA (0,60 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml). A esta solución, se añadió agua desionizada (1,5 ml). Finalmente, se añadió *N*-carbamoilmetil-quinolin-8-carboxamida (0,60 mmol), y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl 1N (15 ml) y se lavó dos veces con éter (20 ml x 2). Se concentró la capa acuosa bajo presión reducida. El residuo resultante (sólido blanco) se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación 11

((*R*)-2-[(formil-benciloxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido quinolin-8-carboxílico

A una mezcla de ácido (*R*)-2-[(benciloxiformil-amino)metil]heptanoico (0,535 mmol), clorhidrato de *N*-aminometil-quinolin-8-carboxamida (0,535 mmol), NMM (5,35 mmol) y HOAt (0,642 mmol) en DMF (6 ml) a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida (0,642 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante una noche, se purificó la mezcla de reacción mediante CLAR, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. MH+ 477.

Ejemplo 1

((*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido quinolin-8-carboxílico

A una solución de ((*R*)-2-[(formil-benciloxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido quinolin-8-carboxílico (0,260 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió Pd/C al 10% (22 mg). Se sometió la mezcla de reacción a hidrogenación durante una noche a temperatura ambiente. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite, y se lavó con EtOH (10 ml x 2). La eliminación del disolvente proporcionó el producto en bruto que se siguió purificando mediante CLAR, produciendo el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,70 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,74 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,2; 4,2 Hz), 4,99 (c ab, 2H), 3,80-3,33 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 6H), 0,64 (t, 3H, J = 7,2 Hz). MH+ 387.

Ejemplos

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico

La purificación mediante CLAR preparativa produjo el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,44 (t, 1H, J = 7,44 Hz), 4,70 (c ab, 2H), 3,80-3,35 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,77 (t, 2H, J = 6,33 Hz), 1,88 (m, 2H), 1,60-1,21 (m, 8H), 0,85 (t, 3H). MH+ 391.

Ejemplo 3

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

La purificación mediante CLAR preparativa produjo el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 4,79 (c ab, 2H), 3,89-3,40 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 0,78 (t, 3H). MH+ 376.

Ejemplo 4

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido quinolin-6-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,50 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H, J = 8,9; 2,0 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 8,3; 4,2 Hz), 4,83 (c ab, 2H), 3,87-3,30 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 6H), 0,80 (t, 3H, J = 6,8 Hz). MH+ 387.

Ejemplo 5

({(R)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico

MH+ 391.

Ejemplo 6

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoil]amino}-metil)-amida de ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,73 (c ab, 2H, J = 10,8; 3,7 Hz), 4,28 (m, 4H), 3,80-3,41 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,24 (m, 6H), 0,85 (ta, 3H). MH+ 394.

Ejemplo 7

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 7-nietoxi-benzofuran-2-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,78 (c ab, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,77 (t, 3H, J = 6,2 Hz). MH+ 406.

Ejemplo 8

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 9,2; 2,6 Hz), 4,81 (c ab , 2H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,28 (m, 6H), 0,79 (t, 3H, J = 7,0 Hz). MH+ 406.

Ejemplo 9

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4] dioxepin-7-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,73 (c ab, 2H), 4,24 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,21 (t, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,84 (ta, 3H). MH+ 408.

Ejemplo 10

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 5-trifluorometil-furan-2-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 4,75 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,84 (t, 3H, J = 6,5 Hz). MH+ 394.

Ejemplo 11

3,4-Difluoro-*N*-({(*R*)-2-[(formil-hidroxiamino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-benzamida

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,74 (c ab, 2H), 3,77 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,28 (m, 6H), 0,84 (t, 3H, J = 6,8 Hz). MH+ 372.

Ejemplo 12

2,3-Difluoro-*N*-({(*R*)-2-[(formil-hidroxiamino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-benzamida

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,75 (c ab, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,87 (t, 3H, J = 6,5 Hz). MH+ 372.

Ejemplo 13

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido [1,8]naftiridin-2-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (sa, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,77 (m, 1H), 4,85 (c ab, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,25 (m, 6H), 0,73 (t, 3H, J = 6,9 Hz). MH+ 388.

Ejemplo 14

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46 (sa, 1H, J = 7,2 Hz), 7,32 (sa, 1H, J = 7,2 Hz), 4,78 (c ab, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,76 (ta, 3H). MH+ 390.

Ejemplo 15

({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,32 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,05 (s, 2H), 4,73 (c ab, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,86 (t, 3H, J = 6,4 Hz). MH+ 380.

Ejemplo 16

{[(*R*)-2-Ciclopentilmetil-3-(formil-hidroxi-amino)-propanoilamino]-metil}-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,79 (c ab, 2H), 3,89 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,85-1,37 (m, 11H), 0,78 (m, 3H). MH+ 388.

Ejemplo 17

({(*R*)-7,7,7-Trifluoro-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,79 (c ab, 2H), 3,88 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,50-1,21 (m, 6H). MH+ 430.

Composiciones, administración y ensayos biológicos

Los compuestos de Fórmula (1) 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.

Las composiciones de la Fórmula (1) y sus sales 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 comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico habitualmente empleado para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, acacia, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de cápsula, es adecuada cualquier encapsulación habitual, por ejemplo, aquélla en la que se usan los vehículos anteriormente citados en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de cápsula con cobertura de gelatina blanda, cabe considerar cualquier vehículo farmacéutico habitualmente usado para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales más comunes consisten en una solución o suspensión de un compuesto o una sal en un vehículo 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 más comunes para inhalación están en forma de solución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que sea activa cuando se administre 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.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas más comunes comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta, o están en forma de un emplaste, 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 manera que el paciente puede administrar una sola dosis.

Cada unidad de dosificación para la 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 de sus sales farmacéuticamente aceptables calculado como el ácido libre. Cada unidad de dosificación para la administración intranasal contiene adecuadamente 1-400 mg y, preferentemente, de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica contiene adecuadamente del 0,01 al 5,0% de un compuesto de Fórmula (1).

La pauta de dosificación diaria para la administración oral es de forma adecuada de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables calculado como el ácido libre. La pauta de dosificación diaria para la administración parenteral es de forma adecuada de aproximadamente 0,001 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables calculado como el ácido libre. La pauta de dosificación diaria 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, lo suficiente como para que presente la actividad deseada.

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

La actividad biológica de los compuestos de fórmula (1) se muestra mediante el siguiente ensayo:

Ensayo biológico

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

Ensayo de la actividad antimicrobiana

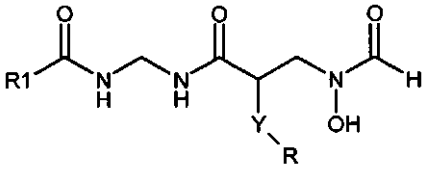
La actividad antimicrobiana en células enteras se determinó mediante microdilución de caldo utilizando el procedimiento recomendado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Documento M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (incorporado en la presente memoria por referencia). El compuesto se analizó en diluciones en serie dobles que variaban de 0,06 a 64 mcg/ml. En el ensayo, se evaluó un grupo de 12 cepas. Este grupo consistía en las siguientes cepas de laboratorio: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Staphylococcus aureus* WCUH29, *Enterococcus faecalis* 1, *Enterococcus faecalis* 7, *Haemophilus influenzae* Q1, *Haemophilus influenzae* NEMCI, *Moraxella catarrhalis* 1502, *Streptococcus pneumoniae* 1629, *Streptococcus pneumoniae* N1387, *Streptococcus pneumoniae* N1387, *E. coli* 7623 (AcrABEFD+) y *E. coli* 120 (AcrAB-). Se determinó la concentración mínima inhibidora (CMI) como la concentración más baja de compuesto que inhibía el crecimiento visible. Se usó un lector de espejo para ayudar a determinar el punto final de la CMI.

La anterior descripción describe completamente la invención incluyendo las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y las mejoras de las realizaciones reveladas específicamente en la presente memoria pertenecen al ámbito de las siguientes reivindicaciones. Se cree que los expertos en la materia, mediante la descripción anterior, pueden utilizar la presente invención en la mayor medida posible sin necesidad de una mayor elaboración. Por lo tanto, los ejemplos de la presente memoria se interpretarán como meramente ilustrativos y, en ningún modo, como una limitación del alcance de la presente invención. A continuación, se definen las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (1):

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1):



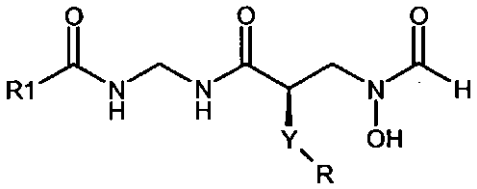
(1)

en la que:

R se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con alcoxilo, halógeno o alquilsulfanilo C_{1-3}); alquenilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con alcoxilo, halógeno o alquilsulfanilo C_{1-3}); alquinilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con alcoxilo, halógeno o alquilsulfanilo C_{1-3}); $(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con alcoxilo, halógeno o alquilsulfanilo C_{1-3}); y $(CH_2)_n$-R2, en el que R2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano, 1,4-benzodioxano o benzo[1,3]dioxol; R2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, I, alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con uno a tres F) y alcoxilo C_{1-2} (opcionalmente sustituido con uno a tres F);
R1 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;
Y representa O, CH_2 o un enlace covalente; y
n es un número entero de 0 a 2;
o una sal o un solvato del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 con la siguiente configuración absoluta:



o una sal o un solvato del mismo.

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

((*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino)-metil)-amida de ácido quinolin-8-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido quinolin-6-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoil]amino}-metil)-amida de ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 5-trifluorometil-furan-2-carboxílico.
3,4-Difluoro-*N*-({(R)-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-benzamida.
2,3-Difluoro-*N*-({(*R*)-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-benzamida.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de [1,8]naftiridin-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-2-[(Formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.
{[(*R*)-2-Ciclopentilmetil-3-(formil-hidroxi-amino)-propanoilamino]-metil}-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico.
({(*R*)-7,7,7-trifluoro-2-[(formil-hidroxi-amino)-metil]-heptanoilamino}-metil)-amida de ácido

benzofuran-2-carboxílico.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en terapia.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéutico.