

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 707**

51 Int. Cl.:
C07K 9/00 (2006.01)
C07D 501/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03755467 .2**
96 Fecha de presentación: **23.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1507796**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2005**

54 Título: **Antibióticos entrecruzados de glucopeptidos y cefalosporinas**

30 Prioridad:
24.05.2002 US 383274 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2012

73 Titular/es:
THERAVANCE, INC.
901 GATEWAY BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:
MARQUESS, Daniel;
LINSELL, Martin S.;
TURNER, Derek S.;
TRAPP, Sean G.;
LONG, Daniel D. y
FATHEREE, Paul

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 384 707 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

Antibióticos entrecruzados de glucopéptidos y cefalosporinas.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 Esta invención hace referencia a nuevos compuestos entrecruzados de glucopéptidos y cefalosporinas que tienen utilidad como antibióticos. Esta invención también hace referencia a las composiciones farmacológicas que incluyen dichos compuestos, y describe métodos para la utilización de tales compuestos como agentes antibacterianos, procesos e intermediarios para la preparación de dichos compuestos.

Estado de la técnica

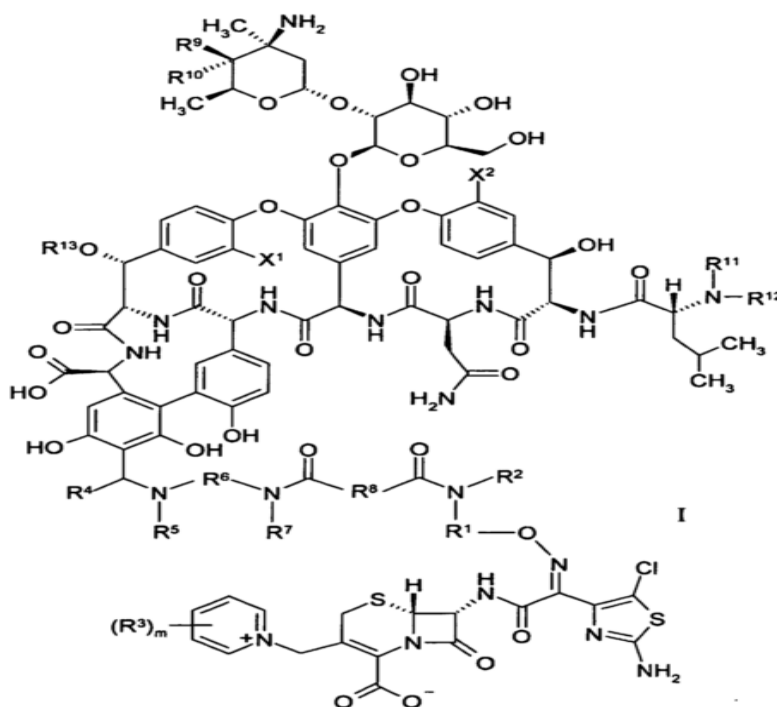
- 10 En la materia se conocen varios tipos de compuestos antibióticos, incluyendo por ejemplo los antibióticos β -lactámicos, tales como las cefalosporinas y los antibióticos glucopéptidos, como la vancomicina. Los compuestos antibióticos entrecruzados también se conocen en la materia. Véase, por ejemplo, la patente número US 5.693.791, concedida a W. L. Truett y titulada "Antibiotics and Process for Preparation"; la patente WO 03/031449; la patente WO 00/39156; y la patente WO 99/64049 A1, publicada el 16 de diciembre de 1999 y titulada "Novel Antibacterial Agents."

- 15 Pese a estos compuestos, existe la necesidad de nuevos antibióticos que tengan propiedades mejoradas, como por ejemplo una potencia mayor contra bacterias grampositivas. En concreto, existe la necesidad de nuevos antibióticos que sean altamente efectivos contra cepas de bacterias resistentes a antibióticos, como los *Staphylococci aureus* resistentes a la metilina (SARM).

Resumen de la invención

- 20 La presente invención proporciona nuevos compuestos entrecruzados de glucopéptidos y cefalosporinas que tienen utilidad como antibióticos. Entre otras propiedades, se ha visto que los compuestos de esta invención poseen una sorprendente e inesperada potencia contra bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococci aureus* resistentes a la metilina (SARM) y *Staphylococci aureus* sensibles a la metilina (SASM).

En consecuencia, en uno de sus aspectos de la composición, esta invención proporciona un compuesto con la fórmula I:



25

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que

R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$;

R^2 es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ;

5 cada R³ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en alquilos C₁₋₆, alquenos C₂₋₆, alquinos C₂₋₆, cicloalquilos C₃₋₆, arilos C₆₋₁₀, heteroarilos C₂₋₉, grupos heterocíclicos C₃₋₆ y R^a; o dos grupos R³ adyacentes se unen para formar un alqueno C₃₋₆ o -O-(alqueno C₁₋₆)-O-; en el que cada grupo alquilo, alqueno, alqueno y alquino está sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo que consiste en R_a y R_c; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo que consiste en R_b;

R⁴ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

R⁶ es -Y^a-(W)_n-Y^b-;

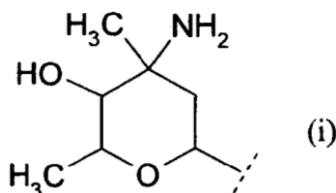
10 R⁷ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;

R⁸ es un enlace covalente o -Y^c-(W)_n-Y^d-;

un componente del par R⁹ o R¹⁰ es hidróxido y el otro es hidrógeno;

R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno o metilo;

R¹³ es hidrógeno o un grupo con la fórmula (i):



15 cada W se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -O-, -N(R^d)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, cicloalqueno C₃₋₆, arileno C₆₋₁₀ y heteroarileno C₂₋₉; en el que cada grupo arileno, cicloalqueno y heteroarileno está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b;

X¹ y X²- son independientemente hidrógeno o cloro;

20 cada Y^a e Y^b es independientemente un alqueno C₁₋₅, o cuando W es un cicloalqueno, un arileno o un heteroarileno, cada Y^a e Y^b se selecciona de un grupo que consiste en un enlace covalente y un alqueno C₁₋₅; en el que cada grupo alqueno está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OR^d, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -C(O)NR^dR^e y -S(O)₂NR^dR^e;

25 cada Y^c e Y^d es independientemente un alqueno C₁₋₅, un cicloalqueno C₃₋₆, un arileno C₆₋₁₀ y un heteroarileno C₂₋₉, o cuando W es un cicloalqueno, un arileno o un heteroarileno, cada Y^c e Y^d se selecciona de un grupo que consiste en un enlace covalente y un alqueno C₁₋₅; en el que cada grupo alqueno está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OR^d, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -C(O)NR^dR^e y -S(O)₂NR^dR^e, y cada grupo arileno, cicloalqueno y heteroarileno está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b;

30 cada R^a se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -OR^d, halo, -SR^d, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)₂NR^dR^e, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -OC(O)R^d, -C(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)R^e, -OC(O)NR^dR^e, NR^dC(O)OR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -CF₃ y -OCF₃;

35 cada R^b se selecciona independientemente de un grupo que consiste en alquilos C₁₋₆, alquenos C₂₋₆, alquinos C₂₋₆ y R^a;

35 cada R^c se selecciona independientemente de un grupo que consiste en cicloalquilos C₃₋₆, arilos C₆₋₁₀, heteroarilos C₂₋₉ y grupos heterocíclicos C₃₋₆; en el que cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo que consiste en alquilos C₁₋₆ y R^f;

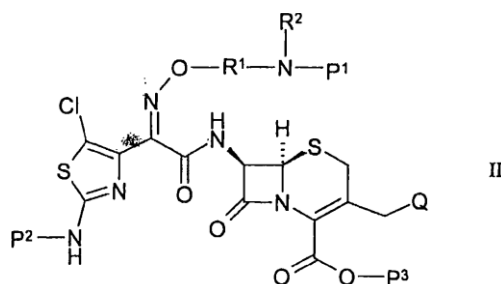
40 cada R^d y R^e se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilos C₁₋₆, alquenos C₂₋₆, alquinos C₂₋₆, cicloalquilos C₃₋₆, arilos C₆₋₁₀, heteroarilos C₂₋₉ y grupos heterocíclicos C₃₋₆; o R^d y R^e están unidos junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico C₃₋₆ que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que cada grupo alquilo, alqueno y alquino está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que incluye R^c y R^f; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que incluye alquilos C₁₋₆ y R^f;

cada R^f se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -OH, alquilos $-OC_{1-6}$, alquilos $-SC_{1-6}$, -F, Cl, $-NH_2$, $-NH$ (alquilos C_{1-6}), $-N$ (alquilos C_{1-6}) $_2$, alquilos $-OC(O)C_{1-6}$, alquilos $-C(O)OC_{1-6}$, alquilos $-NHC(O)C_{1-6}$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, alquilos $-C(O)NHC_{1-6}$, $-C(O)N$ (alquilos C_{1-6}) $_2$, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

m es 0, 1, 2 o 3; y

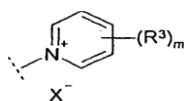
5 cada n es independientemente 0 o 1.

Los siguientes compuestos son intermediarios útiles para la preparación de los compuestos con la fórmula I, y las sales de los mismos:



o una sal del mismo; en el que

- 10 R^1 y R^2 son tal y como se definen aquí;
 P^1 y P^2 son independientemente hidrógeno o un grupo aminoprotector;
 P^3 es hidrógeno o un grupo carboxiprotector;
 Q es un grupo saliente o un grupo con la fórmula:



- 15 en el que R^3 y m son tal y como se definen aquí; y X^- es un anión presente de manera opcional.

Esta invención también proporciona un compuesto farmacológico que incluye un transportador farmacológicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 20 Sin tener la intención de estar limitado por la teoría, se cree que los compuestos con la fórmula I inhiben la biosíntesis de la pared celular bacteriana, inhibiendo así el crecimiento de las bacterias o causando la lisis de las bacterias. Consecuentemente, entre otras propiedades, los compuestos con la fórmula I son antibióticos útiles.

- 25 Así, esta invención tiene utilidad en un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero, y el método incluye la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológico que incluye un transportador farmacológicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 30 Esta invención también tiene utilidad en un método para la inhibición del crecimiento bacteriano, y el método incluye la puesta en contacto de las bacterias con una cantidad inhibitoria del crecimiento de un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo; y en un método para la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana, en el que el método incluye la puesta en contacto de las bacterias con una cantidad inhibitoria de la biosíntesis de la pared celular bacteriana de un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Se puede preparar un compuesto con la fórmula I, o una sal o un derivado protegido del mismo, mediante un proceso que incluye:

- 35 (a) la reacción entre un ácido dicarboxílico con la fórmula 3, tal y como se define aquí, con un reactivo de unión para la formación de un intermediario activado del ácido dicarboxílico
 (b) la reacción entre un intermediario activado del ácido dicarboxílico y un compuesto con la fórmula 1, tal y como se define aquí, y un compuesto con la fórmula 2, tal y como se define aquí; para proporcionar un compuesto con la fórmula I o una sal o derivado protegido del mismo.

En una realización preferible, el proceso de arriba además incluye el paso de la formación de una sal

farmacológicamente aceptable del compuesto con la fórmula I.

Esta invención también hace referencia a un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para la utilización en terapia. Además, esta invención está relacionada con la utilización de un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para su utilización como antibiótico, específicamente, para el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona nuevos compuestos de glucopéptidos y cefalosporinas con la fórmula I o sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Estos compuestos tienen múltiples centros quirales y, en este sentido, se pretende que los compuestos tengan la estereoquímica mostrada. En concreto, se pretende que la porción de glucopéptido del compuesto tenga la estereoquímica de los glucopéptidos naturales correspondientes (es decir, vancomicina, clororienticina A y similares). Se pretende que la porción de cefalosporina de la molécula tenga la estereoquímica de los compuestos de cefalosporinas conocidos. Sin embargo, los expertos en la materia entenderán que los compuestos de esta invención pueden contener pequeñas cantidades de isómeros que tienen una estereoquímica diferente a la mostrada, de tal manera que la utilidad de los compuestos en sí no se disminuye significativamente por la presencia de dichos isómeros.

De manera adicional, la porción de enlace de los compuestos de esta invención puede contener uno o más centros quirales. Habitualmente, esta porción de la molécula se preparará como una mezcla racémica. No obstante, si se desea pueden utilizarse estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros individuales o diastereómeros) o puede emplearse una mezcla enriquecida de estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros y mezclas enriquecidas están incluidas en el ámbito de esta invención.

Además, los compuestos de esta invención contienen varios grupos ácidos (es decir, grupos ácido carboxílico) y varios grupos básicos (es decir, grupos amina primaria y secundaria) y, consecuentemente los compuestos con la fórmula I pueden existir en varias formas de sal. Todas estas formas de sales se incluyen en el ámbito de esta invención. Dado que los compuestos con la fórmula I contienen un anillo de piridinio, también puede estar presente un contraión aniónico para el grupo piridinio que incluye, pero que no se limita a, haluros, tales como el cloruro; carboxilatos, tales como el acetato, y similares.

Además, los expertos en la materia entenderán que los compuestos lábiles o químicamente inestables que no tienen ninguna utilidad debido a su inestabilidad no se incluyen en el ámbito de esta invención. Por ejemplo, es preferible que los compuestos con la fórmula I contengan al menos dos átomos de carbono entre cualquier átomo de oxígeno (-O-), nitrógeno (-N<) o azufre (-S-) en la porción de enlace, ya que cuando estos átomos están separados por un solo átomo de carbono el compuesto resultante (es decir, que contiene un grupo acetal, hemiacetal, cetal, hemicetal, aminal, hemiaminal o tiocetal, y similares) puede ser hidrolíticamente inestable bajo condiciones ácidas.

Realizaciones preferibles

En los compuestos con la fórmula I, se prefieren los siguientes sustituyentes y valores:

En una realización preferible, R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$ donde n es 0, es decir, R^1 es $-Y^a-Y^b-$. En esta realización, Y^a e Y^b son independientemente grupos alquilenos C_{1-5} en los que cada grupo alquileo está sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, CO_2R^d , $-C(O)NR^dR^e$ y $-S(O)_2NR^dR^e$ tal y como se define aquí. Preferiblemente, Y^a e Y^b están seleccionados independientemente a partir de alquilenos C_{1-3} , y más preferiblemente, alquilenos C_{1-2} . Más preferiblemente, Y^a e Y^b están unidos conjuntamente (es decir, R^1) para formar un grupo $-(CH_2)_{2-8}-$. Aún más preferiblemente, Y^a e Y^b están unidos conjuntamente para formar un grupo $-(CH_2)_{2-}$, $-(CH_2)_{3-}$, $-(CH_2)_{4-}$, $-(CH_2)_{5-}$ o $-(CH_2)_{6-}$. En una realización particularmente preferible, Y^a e Y^b están unidos conjuntamente en R^1 para formar un grupo $-(CH_2)_{3-}$.

En otra realización preferible, R^1 es $-Y^a-W-Y^b-$, es decir, cuando n es 1. En esta realización, Y^a e Y^b son independientemente alquilenos C_{1-5} , o cuando W es un cicloalquileo, un arileno o un heteroarileno, Y^a e Y^b están seleccionados independientemente a partir de un grupo que consiste en un enlace covalente y un alquileo C_{1-5} . En esta realización, cada grupo alquileo está sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^e$ y $-S(O)_2NR^dR^e$, tal y como se define aquí. Cuando Y^a o Y^b son un grupo alquileo, el grupo alquileo es preferiblemente un grupo alquileo C_{1-3} ; más preferiblemente, un grupo alquileo C_{1-2} , aún más preferiblemente un grupo $-(CH_2)_{1-2-}$. En una realización particularmente preferible, tanto Y^a como Y^b son $-CH_2-$, y W es un arileno C_{6-10} sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^b , tal y como se define aquí; más preferiblemente, W es un fenileno. En otra realización preferible, tanto Y^a como Y^b son $-CH_2CH_2-$ y W es $-O-$.

Preferiblemente, R^2 es hidrógeno o un alquilo C_{1-3} . Más preferiblemente, R^2 es hidrógeno.

Cuando están presentes, cada R^3 está preferiblemente seleccionado de manera independiente a partir de alquilos C_{1-6} , cicloalquilos C_{3-6} , $-OR^d$, $-SR^d$, $-F$ o Cl ; o dos grupos R^3 adyacentes están unidos conjuntamente para formar un alquileo

C₃₋₆.

Preferiblemente, R⁴ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₃. Más preferiblemente, R⁴ es hidrógeno.

Preferiblemente, R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₃. Más preferiblemente, R⁵ es hidrógeno.

5 En una realización preferible, R⁶ es -Y^a-(W)_n-Y^b-, en el que *n* es 0 (es decir, R⁶ es -Y^a-Y^b-), e Y^a e Y^b son tal y como se definen aquí. Preferiblemente, Y^a e Y^b están seleccionados independientemente a partir de alquilenos C₁₋₃; y más preferiblemente, alquilenos C₁₋₂. Más preferiblemente, Y^a e Y^b están unidos conjuntamente (es decir, R⁶) para formar un grupo -(CH₂)₂₋₈-. Aún más preferiblemente, Y^a e Y^b están unidos conjuntamente para formar un grupo -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₆-. En una realización particularmente preferible, Y^a e Y^b están unidos conjuntamente en R⁶ para formar un grupo -(CH₂)₂-.

10 En otra realización preferible, R⁶ es -Y^a-W-Y^b-, es decir, cuando *n* es 1 e Y^a e Y^b son tal y como se definen aquí. Cuando en esta realización Y^a o Y^b son un grupo alquileo, preferiblemente el grupo alquileo es un grupo alquileo C₁₋₃; más preferiblemente, un grupo alquileo C₁₋₂; aún más preferiblemente, un grupo -(CH₂)₁₋₂-. En una realización particularmente preferible, tanto Y^a como Y^b son -CH₂CH₂- y W es -O-.

Preferiblemente, R⁷ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₃. Más preferiblemente, R⁷ es hidrógeno.

15 En una realización preferible, R⁸ es -Y^c-(W)_n-Y^d-, en el que *n* es 0 (es decir, R⁸ es -Y^c-Y^d-) e Y^c e Y^d son tal y como se definen aquí. Preferiblemente, en esta realización Y^c e Y^d están seleccionados independientemente a partir de un alquileo C₁₋₃; y más preferiblemente, un alquileo C₁₋₂. Más preferiblemente, Y^c e Y^d están unidos conjuntamente (es decir, R⁸) para formar un grupo -(CH₂)₂₋₁₀-. Aún más preferiblemente, Y^c e Y^d están unidos conjuntamente para formar un grupo -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇- o -(CH₂)₈-. En una realización particularmente preferible, Y^c e Y^d están unidos conjuntamente para formar un grupo -(CH₂)₄-.

20 En otra realización preferible, R⁸ es -Y^c-W-Y^d-, es decir, en el que *n* es 1 e Y^c e Y^d son tal y como se definen aquí. En esta realización, cuando Y^c o Y^d son grupos alquilenos, cada grupo alquileo es preferiblemente un grupo alquileo C₁₋₃; más preferiblemente, un grupo alquileo C₁₋₂; aún más preferiblemente, un grupo -(CH₂)₁₋₂-. En una realización particularmente preferible, tanto Y^c como Y^d son -CH₂- y W es un arileno C₆₋₁₀ sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^b tal y como se define aquí, más preferiblemente, W es fenileno.

25 En otra realización preferible, tanto Y^c como Y^d son un grupo -(CH₂)₁₋₂-. Preferiblemente, un grupo -CH₂-; y W es -O-.

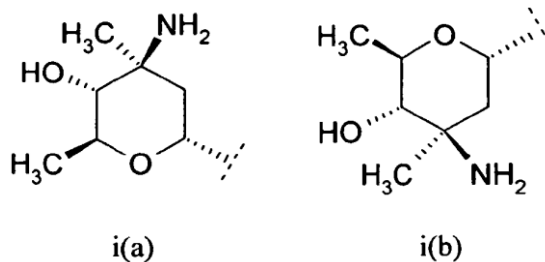
30 En aún otra realización preferible, tanto Y^c como Y^d son un arileno C₆₋₁₀ sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^b tal y como se define aquí; y W es -O-, -N(R^d)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-; más preferiblemente, tanto Y^c como Y^d son fenilenos y W es -S(O)₂-.

En aún otra realización preferible, tanto Y^c como Y^d son enlaces covalentes y W es un arileno C₆₋₁₀ sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^b tal y como se define aquí; más preferiblemente, W es fenileno.

35 En una realización preferible, R⁹ es un grupo hidroxilo y R¹⁰ es hidrógeno. En otra realización preferible, R⁹ es hidrógeno y R¹⁰ es un grupo hidroxilo.

Preferiblemente, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es un grupo metilo.

Preferiblemente, R¹³ es hidrógeno. En otras realizaciones distintas, R¹³ es un grupo con la fórmula i(a); o R¹³ es un grupo con la fórmula i(b):



40 Preferiblemente, una componente del par X¹ y X² es cloro y el otro es hidrógeno; o ambos son cloro. Más preferiblemente, tanto X¹ como X² son cloro.

En una realización preferible, R⁹ es un grupo hidroxilo; R¹⁰ es hidrógeno; R¹¹ es hidrógeno; R¹² es un grupo metilo; R¹³ es hidrógeno; y tanto X¹ como X² son cloro (es decir, la porción de glucopeptido es vancomicina).

En otra realización preferible, R⁹ es hidrógeno; R¹⁰ es un grupo hidroxilo; R¹¹ es hidrógeno; R¹² es metilo; R¹³ es un

ES 2 384 707 T3

grupo con la fórmula (i); y tanto X¹ como X² son cloro (es decir, la porción de glucopéptido es clororienticina o A82846B).

Cuando está presente, W es preferiblemente un 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno, -O-, -N(R^d)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-.

5 En una realización preferible, *m* es 0. En otra realización preferible, *m* es 1 o 2; más preferiblemente, 1. En aún otra realización preferible, *m* es 2 y los dos grupos R³ están unidos para formar un grupo alquileo C₃₋₅; más preferiblemente un grupo alquileo C₃₋₄.

10 Un grupo preferible de compuestos con la fórmula I es aquel en el que R², R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno; R⁹ es un grupo hidroxilo; R¹⁰ es hidrógeno; R¹¹ es hidrógeno; R¹² es un grupo metilo; R¹³ es hidrógeno; tanto X¹ como X² son cloro; R¹ es -Y^a-(W)_{*n*}-Y^b-, en el que *n* es 0 e Y^a e Y^b están unidos conjuntamente para formar un grupo -(CH₂)₂₋₈-; R⁶ es -Y^a-(W)_{*n*}-Y^b-, en el que *n* es 0 e Y^a e Y^b están unidos conjuntamente para formar un grupo -(CH₂)₂₋₈-; R⁸ es -Y^c-(W)_{*n*}-Y^d-, donde *n* es 0 e Y^c e Y^d están unidos conjuntamente para formar un grupo (CH₂)₂₋₁₀-; y R³ y *m* son tal y como se definen aquí; o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos. En esta realización, R¹ (es decir, Y^a e Y^b conjuntamente) es preferiblemente un grupo (CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₆-; más preferiblemente -(CH₂)₃-; R⁶ (es decir, Y^a e Y^b conjuntamente) es preferiblemente un grupo (CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₆-; más preferiblemente -(CH₂)₂-; R⁸ (es decir, Y^c e Y^d conjuntamente) es preferiblemente un grupo (CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₆-; más preferiblemente -(CH₂)₄; y *m* es preferiblemente 0.

15 Otro grupo preferible de compuestos con la fórmula I son aquellos en los que R², R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno; R⁹ es un grupo hidroxilo; R¹⁰ es hidrógeno; R¹¹ es hidrógeno; R¹² es un grupo metilo; R¹³ es hidrógeno; tanto X¹ como X² son cloro; y R¹, R³, R⁶, R⁸ y *m* son tal y como se definen en la tabla I, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

Tabla I

Ej. N°	R ¹	R ³	<i>m</i>	R ⁶	R ⁸
1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-CH ₃ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
4	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-CH ₃ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-CH ₃ O-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
6	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ O-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
7	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-CH ₃ O-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
8	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-CH ₃ S-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
9	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ S-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
10	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-CH ₃ S-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
11	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-F-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
12	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-F-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
13	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-F-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
14	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-Cl-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
15	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-Cl-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
16	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-Cl-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
17	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-Ph ¹	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
18	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-Ph-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-Ph-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
20	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-ciclopropil-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -

21	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2,3-di-CH ₃ -	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
22	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-di-CH ₃ -	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
23	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,5-di-CH ₃ -	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
24	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-di-CH ₃ O-	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
25	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ -4-CH ₃ O-	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
26	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ O-4-F-	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
27	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2,3-[-(CH ₂) ₄ -]	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
28	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2,3-[-(CH ₂) ₃ -]	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
29	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
30	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -1,2-(-Ph)-CH ₂ - ²
31	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	1,3-(-Ph)- ³
32	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	1,4-(-Ph)-SO ₂ -1,4-(-Ph)- ⁴
33	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	1,4-(-Ph)-
34	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -

¹ Ph = fenilo

² 1,2-(-Ph-) = 1,2-fenileno

³ 1,3-(-Ph-) = 1,3-fenileno

⁴ 1,4-(-Ph-) = 1,4-fenileno

En el intermediario con la fórmula II:

Q preferiblemente es un halógeno o el grupo piridinio definido.

P¹ preferiblemente es hidrógeno o terc-butoxicarbonilo.

5 P² preferiblemente es hidrógeno o trifenilmetilo.

P³ preferiblemente es hidrógeno o p-metoxibencilo.

R¹, R², R³ y m preferiblemente son tal y como se definen aquí, incluyendo cualquier realización preferible, sustituyente o valor.

En el intermediario con la fórmula III:

10 P¹ preferiblemente es hidrógeno o terc-butoxicarbonilo.

P² preferiblemente es hidrógeno, formilo o trifenilmetilo.

P⁴ preferiblemente es hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ o p-metoxibencilo.

R¹ y R² preferiblemente son tal y como se definen aquí, incluyendo cualquier realización preferible, sustituyente o valor.

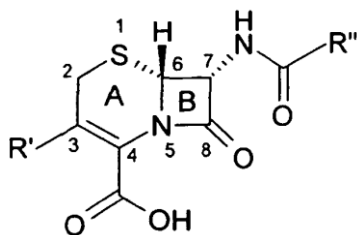
15 Definiciones

A lo largo de la descripción de esta invención, los siguientes términos tienen los significados siguientes a menos que se indique lo contrario.

20 El término "alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos alquilo habitualmente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terbutilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

- 5 El término "alquileo" hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos alquiles habitualmente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquiles representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etan-1,2-diilo ("etileno"), propan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo y similares.
- 10 El término "alqueno" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y habitualmente 1, 2 o 3 enlaces dobles de tipo carbono-carbono. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos alquenos habitualmente contienen de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquenos representativos incluyen, a modo de ejemplo, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares.
- 15 El término "alquino" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y habitualmente 1, 2 o 3 enlaces triples de tipo carbono-carbono. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos alquinos habitualmente contienen de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquinos representativos incluyen, a modo de ejemplo, etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares.
- 20 El término "arilo" hace referencia a un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o anillos fusionados (por ejemplo, naftaleno). A menos que se defina de manera distinta, tales grupos arilos habitualmente contienen de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilos representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y similares.
- 25 El término "arileno" hace referencia a un hidrocarburo aromático divalente que tiene un único anillo (por ejemplo, fenileno) o anillos fusionados (por ejemplo, naftalendiilo). A menos que se defina de manera distinta, tales grupos arilenos habitualmente contienen de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilenos representativos incluyen, a modo de ejemplo, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, naftalen-1,5-diilo, naftalen-2,7-diilo, y similares.
- 30 El término "cicloalquilo" referencia a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos cicloalquiles habitualmente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquiles representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.
- El término "cicloalquileo" referencia a un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado divalente. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos cicloalquiles habitualmente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilenos representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropan-1,2-diilo, ciclobutil-1,2-diilo, ciclobutil-1,3-diilo, ciclopentil-1,2-diilo, ciclopentil-1,3-diilo, ciclohexil-1,2-diilo, ciclohexil-1,3-diilo, ciclohexil-1,4-diilo, y similares.
- 35 El término "halógeno" hace referencia al cloro, el bromo y el yodo.
- 40 El término "heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático monovalente que tiene un anillo único o dos anillos fusionados y que, en el anillo, incluye al menos un heteroátomo (habitualmente de 1 a 3 heteroátomos) seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o sulfuro. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos heteroarilo habitualmente contienen de 5 a 10 átomos del anillo en total. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, en los que el punto de adhesión está en cualquier átomo disponible de carbono o nitrógeno del anillo.
- 45 El término "heteroarileno" hace referencia a un grupo aromático divalente que tiene un anillo único o dos anillos fusionados, y que incluye al menos un heteroátomo (habitualmente de 1 a 3 heteroátomos) seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o sulfuro. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos heteroarileno habitualmente contienen de 5 a 10 átomos del anillo en total. Los grupos heteroarileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies divalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, en los que el punto de adhesión está en cualquier átomo disponible de carbono o nitrógeno del anillo.
- 50 El término "heterociclilo" o "heterocíclico" hace referencia a un grupo (no aromático) saturado o insaturado monovalente que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados y que, en el anillo, incluye al menos un heteroátomo (habitualmente de 1 a 3 heteroátomos) seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o sulfuro. A menos que se defina de manera distinta, tales grupos heterocíclicos habitualmente contienen de 2 a 9 átomos del anillo en total. Los grupos heterocíclicos representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y similares, en los que el punto de adhesión está en cualquier átomo disponible de carbono o nitrógeno del anillo.
- 55

El término "cefalosporina" se utiliza aquí de una forma reconocida por la materia para referirse a un sistema de anillo β -lactámico que tiene la fórmula general y el sistema de numeración siguientes:



5 El término "antibiótico glucopéptido" o "glucopéptido" se utiliza aquí de una forma reconocida por la materia para referirse a una clase de antibióticos conocidos como glucopéptidos o dalbapéptidos. Véase, por ejemplo, R. Nagarajan, "Glycopeptide Antibiotics", Marcel Dekker, Inc. (1994) y las referencias citadas en éste. Los glucopéptidos representativos incluyen vancomicina, A82846A (eremomicina), A82846B (clororienticina A), A82846C, PA-42867-A (orienticina A), PA-42867-C, PA-42867- D y similares.

10 El término "vancomicina" es se utiliza aquí de una forma reconocida por la materia para referirse al antibiótico glucopéptido conocido como vancomicina. Cuando se utiliza la vancomicina en los compuestos de la presente invención, el punto de adhesión para la porción de enlace es el aminoácido 7 (AA-7) en la posición C-29. También se hace referencia a esta posición como la "7d" o la posición "resorcinol" de la vancomicina.

15 El término "sal farmacológicamente aceptable" hace referencia a una sal que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tiene una seguridad en mamíferos aceptable para un régimen de dosificación determinado). Dichas sales pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacológicamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacológicamente aceptables. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacológicamente aceptables incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, sales férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, y similares. Las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio son particularmente preferibles. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacológicamente
20 aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas aminas, cíclico aminas, aminas de origen natural y similares, tales como la arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminetanol, 2-dimetilaminetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Las sales derivadas de ácidos farmacológicamente aceptables incluyen los
25 ácidos acético, ascórbico, bencensulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, hidroc্লórico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, naftalensulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Los ácidos cítrico, bromhídrico, hidroc্লórico, maleico, fosfórico, sulfúrico y
30 tartárico son particularmente preferibles.

35 El término "sal del/de la mismo/a" hace referencia a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico, y similares. Preferiblemente, la sal es una sal farmacológicamente aceptable, aunque esto no se requiere para las sales de los compuestos intermediarios, que no están destinados a la administración al paciente.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento.

40 El término "tratamiento", tal y como se utiliza aquí, hace referencia al tratamiento de una enfermedad o una condición médica (tal como una infección bacteriana) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente en un humano o un animal de compañía) que incluye:

(a) la prevención de la aparición de la enfermedad o condición médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) la mejoría de la enfermedad o la condición médica, es decir, la eliminación o la regresión de la enfermedad o la condición médica en un paciente;

45 (c) la supresión de la enfermedad o la condición médica, es decir, frenar o detener el desarrollo de la enfermedad o la condición médica; o

(d) el alivio de los síntomas de la enfermedad o la condición médica en un paciente.

El término "cantidad inhibitoria del crecimiento" hace referencia a una cantidad suficiente para inhibir el crecimiento o la reproducción de un microorganismo, o suficiente para causar la muerte o la lisis de un microorganismo, incluyendo bacterias grampositivas.

5 El término "cantidad inhibitoria de la biosíntesis de la pared celular" hace referencia a una cantidad suficiente para la inhibición de la biosíntesis de la pared celular en un microorganismo, incluyendo bacterias grampositivas.

10 El término "grupo saliente" hace referencia a un grupo funcional o un átomo que puede reemplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos de cloro, bromo y yodo; y grupos éster sulfónicos, tales como el mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; grupos éster activados, tales como 7-azabenzotriazol-1-oxi y similares; grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoracetoxi, y similares.

15 El término "derivados protegidos de los/as mismos/as" hace referencia a un derivado de un compuesto especificado en el que uno o más grupos funcionales del compuesto están protegidos de las reacciones no deseadas con un grupo protector o bloqueador. Los grupos funcionales que pueden protegerse incluyen, a modo de ejemplo, grupos ácido carboxílico, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Los grupos protectores representativos para los ácidos carboxílicos incluyen ésteres (tales como un p-metoxibenciléster), amidas e hidrazidas; para los grupos amino, carbamatos (tales como terc-butoxicarbonilo) y amidas; para los grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para los grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para los grupos carbonilo, acetales y cetales; y similares. Tales grupos protectores son conocidos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y en las referencias que se citan en éste.

20 El término "grupos aminoprotectores" hace referencia a un grupo protector adecuado para la prevención de reacciones no deseadas sobre un grupo amino. Los grupos aminoprotectores representativos incluyen, pero no se limitan a, terc-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), terbutildimetilsililo (TBS), y similares.

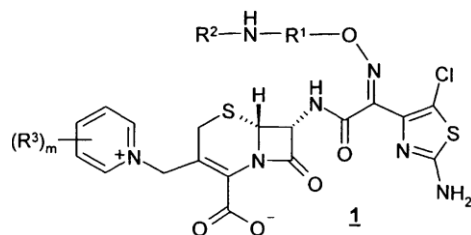
25 El término "grupos carboxiprotectores" hace referencia a un grupo protector adecuado para la prevención de reacciones no deseadas sobre un grupo carboxi. Los grupos carboxiprotectores representativos incluyen, pero no se limitan a ésteres, tales como metilo, etilo, terc-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), terbutildimetilsililo (TBS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares.

30 Procedimientos generales de síntesis

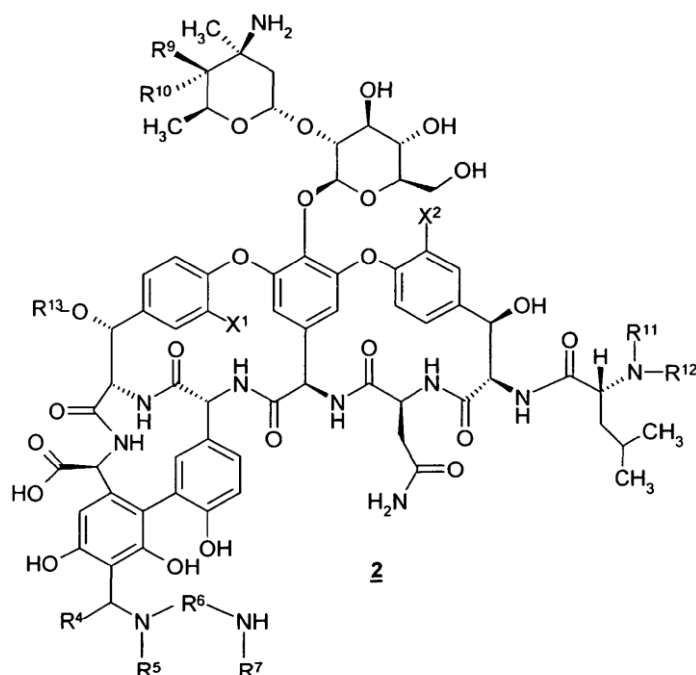
35 Los compuestos entrecruzados de glucopéptidos y cefalosporinas de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante la utilización de los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, allí donde se proporcionan condiciones preferibles o típicas del proceso (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.) también se pueden aplicar otras condiciones del proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina.

40 Además, tal y como será aparente para los expertos en la materia, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseados para prevenir que ciertos grupos funcionales se sometan a reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección de tales grupos funcionales se conocen bien en la materia. Se pueden utilizar otros grupos protectores distintos a los que se ilustran en los procedimientos descritos, si se desea. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, su introducción y su eliminación en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y en las referencias citadas en éste.

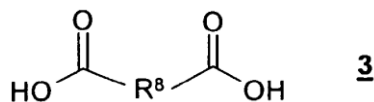
45 En un método preferible de síntesis, los compuestos con la fórmula I se preparan mediante la reacción de un compuesto con la fórmula 1:



en el que R^1 , R^2 , R^3 y m son tal y como se definen aquí, o una sal o un derivado protegido del mismo; y un compuesto con la fórmula 2:



5 en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , X^1 y X^2 son tal y como se definen aquí, o una sal o un derivado protegido del mismo; con un ácido dicarboxílico con la fórmula 3:



10 en el que R^8 es tal y como se define aquí, que ha sido activado con un reactivo de unión a ácido carboxílico – amina (péptido) convencional, tal como el benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP); para proporcionar un compuesto con la fórmula I, o una sal o un derivado protegido del mismo.

15 Habitualmente, esta reacción se lleva a cabo mediante la puesta en contacto de aproximadamente entre 0,9 y 1,1 equivalentes de un compuesto con la fórmula 1, o una sal o un derivado protegido del mismo, y aproximadamente entre 0,9 y 1,1 equivalentes de un compuesto con la fórmula 2, o una sal o un derivado protegido del mismo, con aproximadamente entre 0,9 y 1,1 equivalentes de una forma activada del ácido carboxílico 3 en un disolvente inerte, tal como el DMF, a una temperatura de aproximadamente entre los -25°C y los 20°C , preferiblemente a unos 0°C , durante aproximadamente entre 0,5 y 6 horas, o hasta que la reacción se complete sustancialmente. Esta reacción habitualmente se lleva a cabo en presencia de un exceso, preferiblemente entre 1,1 y 2,0 equivalentes, de una amina, tal como la 2,4,6-colidina.

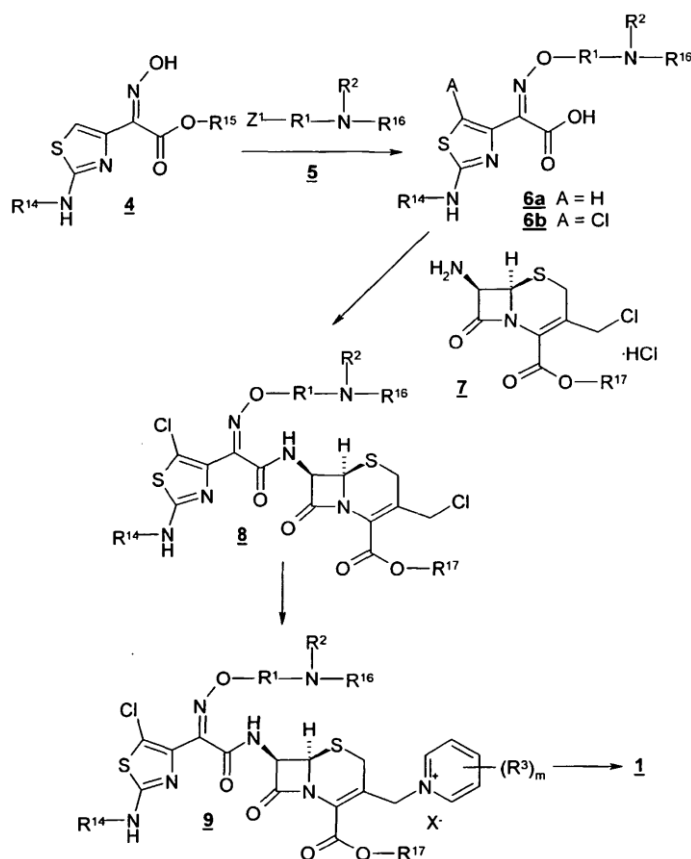
Después de que se complete la reacción de unión, se elimina cualquier grupo protector presente en el producto mediante la utilización de procedimientos y reactivos convencionales. Al finalizar esta reacción, el producto de la reacción, es decir, un compuesto con la fórmula I, se aísla y se purifica utilizando procedimientos convencionales, tales como una columna de cromatografía, HPLC, recristalización y similares.

5 Alternativamente, las reacciones descritas con anterioridad pueden llevarse a cabo paso a paso, es decir, un compuesto con la fórmula 1 puede reaccionarse primero con una forma activada de un ácido dicarboxílico 3 para proporcionar un intermediario que subsiguientemente se reacciona con un compuesto con la fórmula 2 para proporcionar un compuesto con la fórmula I. Esta reacción también puede llevarse a cabo mediante la reacción primera de un compuesto con la fórmula 2 con una forma activada de un ácido dicarboxílico 3 y luego se reacciona el intermediario resultante con un compuesto con la fórmula 1 para proporcionar un compuesto con la fórmula I. Estas reacciones se llevan a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que las descritas con anterioridad.

El intermediario de la cefalosporina 1 utilizado en el procedimiento de arriba se prepara fácilmente a partir de materiales iniciales y reactivos comercialmente disponibles utilizando procedimientos convencionales. A modo de ejemplo, el intermediario 1 puede prepararse tal y como se muestra en el esquema A:

15

Esquema A



20 Tal y como se ilustra en el esquema A, el intermediario de tiazol 4 (en el que R^{14} es un grupo aminoprotector, tal como un grupo tritilo, y R^{15} es un grupo carboxiprotector, tal como un grupo etilo) se reacciona primero con una amina ω -funcionalizada con la fórmula 5 (en el que R^1 y R^2 son tal y como define aquí, R^{16} es un grupo aminoprotector, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo (BOC), y Z^1 es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato y similares) para proporcionar, tras la eliminación del grupo carboxiprotector (es decir, R^{15}), un intermediario con la fórmula 6a.

25 Habitualmente esta reacción se lleva a cabo mediante la puesta en contacto de 4 con aproximadamente entre 1,0 y 1,1 equivalentes, preferiblemente con aproximadamente entre 1,02 y 1,06 equivalentes, de un compuesto con la fórmula 5 en un disolvente inerte, tal como el DMF, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y 50°C , preferiblemente a temperatura ambiente, durante entre aproximadamente 0,5 y 6 horas, o hasta que la reacción se complete sustancialmente. Esta reacción habitualmente se lleva a cabo en presencia de un exceso, preferiblemente entre

aproximadamente 1,1 y 5 equivalentes, de una base, tal como el carbonato de cesio. Además, cuando Z^1 es cloro o bromo, se añade de manera opcional una cantidad catalítica, preferiblemente aproximadamente entre 0,2 y 0,5 equivalentes, de un yoduro de trialquilamonio, tal como el yoduro de tetrabutilamonio, para facilitar la reacción mediante la generación *in situ* del derivado de yodo de 5.

5 Entonces, la eliminación del grupo carboxiprotector (es decir, R^{15}) proporciona el intermediario 6a. Por ejemplo, cuando el grupo carboxiprotector es un alquiléster, tal como un grupo etilo, el éster se hidroliza fácilmente al ácido carboxílico mediante la puesta en contacto del éster con un exceso, preferiblemente entre aproximadamente 1,1 y 2,5 equivalentes, de un hidróxido de metal alcalino, tal como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio. Esta reacción habitualmente se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como el etanol, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y 100°C durante aproximadamente entre 0,5 y 6 horas, o hasta que la reacción se complete sustancialmente, para proporcionar el intermediario 6a.

Los compuestos de tiazol con la fórmula 4 están comercialmente disponibles, por ejemplo, por Aldrich, P.O. Box 2060, Milwaukee, WI 53201, o se pueden preparar a partir de materiales de inicio y reactivos comercialmente disponibles utilizando procedimientos convencionales.

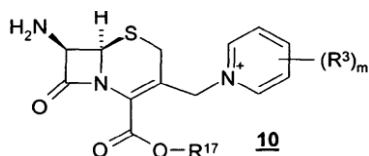
15 De forma similar, las aminas ω -funcionalizadas con la fórmula 5 se preparan fácilmente a partir de materiales de inicio y reactivos comercialmente disponibles utilizando procedimientos convencionales. Los compuestos preferibles con la fórmula 5 incluyen, a modo de ejemplo, N-BOC-3-bromopropilamina; N-BOC-6-yodohexilamina; N-BOC-2-(2-yodoetoxi)etilamina; N-BOC-4-(yodometilo)-bencilamina; y similares. Estos compuestos se preparan fácilmente a partir de materiales de inicio y reactivos comercialmente disponibles, empezando por la utilización de reactivos y condiciones de reacción bien conocidas.

Entonces se clora el intermediario 6a para proporcionar el intermediario 6b. Habitualmente, esta reacción se lleva a cabo mediante la puesta en contacto de 6a con entre aproximadamente 1,0 y 1,2 equivalentes de un agente clorante, tal como la N-clorosuccinimida, en un disolvente inerte, tal como el cloroformo o DMF, a temperatura ambiente durante aproximadamente entre 6 y 24 horas, o hasta que se complete sustancialmente la reacción.

25 Entonces, el intermediario 6b de 5-cloro-1,3-tiazol se une con el intermediario 7 (en el que R^{17} es hidrógeno o un grupo protector carboxilo adecuado, tal como un grupo p-metoxibencilo) para proporcionar el intermediario 8. Cuando R'' es p-metoxibencilo, el intermediario 7 está comercialmente disponible por Otsuka, Japón. Habitualmente, esta reacción se lleva a cabo mediante la puesta en contacto de 6b con entre aproximadamente 0,8 y 1 equivalentes de 7 en presencia de un reactivo de unión bajo condiciones de reacción de unión convencionales. El oxiclورو de fósforo es un reactivo de unión preferible para esta reacción (habitualmente, aproximadamente entre 1,1 y 1,2 equivalentes) y un cantidad en exceso de una amina, tal como la 2,4,6-colidina o la diisopropiltilamina. La reacción de unión habitualmente se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como el THF, a una temperatura entre aproximadamente -50°C y 25°C durante aproximadamente entre 0,5 y 6 horas, o hasta que se complete sustancialmente la reacción, para proporcionar el intermediario 8. Para evitar la isomerización, esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a -35°C utilizando 2,4,6-colidina como base.

Entonces se reacciona el intermediario 8 con una piridina o una piridina sustituida para proporcionar el intermediario 9, en el que R^3 y m son tal y como se definen aquí. Habitualmente, esta reacción se lleva a cabo intercambiando primero el grupo cloro en 8 por un grupo yodo mediante la puesta en contacto de 8 con aproximadamente un equivalente de yoduro de sodio en acetona (reacción Finkelstein) o DMF a temperatura ambiente durante aproximadamente entre 0,25 y 2 horas. Habitualmente, el intermediario de yodo resultante no se aísla, sino que se reacciona *in situ* con aproximadamente entre 1,1 y 1,6 equivalentes de una piridina o una piridina sustituida para proporcionar 9. Habitualmente, esta reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante aproximadamente entre 1 y 12 horas, o hasta que se complete sustancialmente la reacción. La piridina o las piridinas sustituidas utilizadas en esta reacción, o bien están comercialmente disponibles o bien se pueden preparar a partir de materiales de inicio y reactivos comercialmente disponibles utilizando procedimientos convencionales. Los derivados de piridina representativos para la utilización en esta reacción incluyen piridina, 2-picolina, 3-picolina, 4-picolina, 2-metoxipiridina, 3-metoxipiridina, 4-metoxipiridina, 2-tiometoxipiridina, 3-tiometoxipiridina, 4-tiometoxipiridina, 4-carboxitiometoxipiridina, 2-fluoropiridina, 3-fluoropiridina, 4-fluoropiridina, 2-cloropiridina, 3-cloropiridina, 4-cloropiridina, 2-fenilpiridina, 3-fenilpiridina, 4-fenilpiridina, 4-ciclopropilpiridina, ácido nicotínico, ácido isonicotínico nicotinamida, isonicotinamida, 2,3-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 3,4-dimetoxipiridina, 4-metoxi-3-metilpiridina, 4-fluoro-3-metoxipiridina, 2,3-ciclopentenpiridina, 2,3-ciclohexenpiridina y similares.

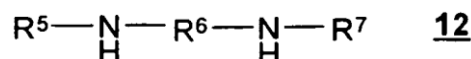
De forma alternativa, el intermediario 6b puede unirse con un compuesto con la fórmula 10:



5 en el que R³, R¹⁷ y *m* son tal y como se definen aquí, para proporcionar el intermediario 9. Habitualmente, esta reacción se lleva a cabo mediante la puesta en contacto de 6b con aproximadamente entre 0,9 y 1,1 equivalentes del intermediario 10, o una sal del mismo, en un disolvente inerte, tal como el DMF, en presencia de un reactivo de unión, tal como la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), PyBOP y HOAT o HOBT, HATU, BOP-Cl, DPPA, DPCP y HOAT, y similares. Generalmente, la reacción de unión se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente entre -40°C y 25°C durante aproximadamente entre 1 y 12 horas, o hasta que se complete sustancialmente la reacción. Los compuestos con la fórmula 10 se preparan fácilmente a partir del intermediario 7 mediante la reacción de 7 con una piridina o una piridina sustituida bajo unas condiciones de reacción similares a las descritas con anterioridad.

10 Entonces, la eliminación de los grupos protectores del intermediario 9 mediante la utilización de procedimientos y reactivos convencionales proporciona el intermediario de la cefalosporina 1. Por ejemplo, cuando R¹⁴ es tritilo, R¹⁶ es terc-butoxicarbonilo y R¹⁷ es parametoxibencilo, los grupos protectores se eliminan convenientemente mediante el tratamiento de 9 con un exceso de ácido trifluoroacético y un exceso de anisol o trietilsilano en un disolvente inerte, tal como el diclorometano o el heptano, a temperatura ambiente durante aproximadamente entre 1 y 12 horas, o hasta que la reacción se complete. La cefalosporina 1 desprotegida resultante habitualmente se aísla y se purifica utilizando procedimientos convencionales, tales como la precipitación, la liofilización y la HPLC de fase reversa.

15 Los compuestos con la fórmula 2 empleados en las reacciones de arriba pueden prepararse fácilmente a partir de la vancomicina (11) u otros compuestos glucopéptidos utilizando materiales de inicio y reactivos comercialmente disponibles. A modo de ejemplo, los compuestos con la fórmula 2 pueden prepararse mediante la reacción de la vancomicina (11), o una sal de la misma, con una diamina con la fórmula 12:



25 en el que R⁵, R⁶ y R⁷ son tal y como se definen aquí; en presencia de un aldehído con la fórmula R⁴-CHO, en el que R⁴ es tal y como se define aquí (preferiblemente, el aldehído es un formaldehído o un equivalente del mismo). Habitualmente, esta reacción se lleva a cabo mediante la puesta en contacto, por ejemplo, de clorhidrato de vancomicina y un exceso de la diamina 12, preferiblemente con aproximadamente entre 1,1 y 10 equivalentes, en presencia de aproximadamente entre 1 y 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,3 equivalentes, de un aldehído (tal como el formaldehído). Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como el agua, el acetonitrilo/agua y similares, a una temperatura de aproximadamente entre 0°C y 50°C, preferiblemente 4°C, durante aproximadamente entre 2 y 24 horas, o hasta que se complete sustancialmente la reacción. El intermediario 2 resultante habitualmente se aísla y se purifica utilizando procedimientos convencionales, tales como la precipitación y la HPLC de fase reversa.

30 Algunos ejemplos representativos de diaminas adecuadas para la utilización en esta reacción incluyen, pero no se limitan a, etilendiamina, 1,2-diaminopropano, 1,3-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 1,5-diaminopentano, 1,6-diaminohexano, N-metiletilendiamina, N,N'-dimetiletilendiamina, y similares. Tales diaminas están comercialmente disponibles por Aldrich u otros proveedores de químicos comerciales. De manera alternativa, tales diaminas pueden prepararse utilizando procedimientos, materiales de inicio y reactivos comercialmente disponibles y bien conocidos. Si se desea, las diaminas asimétricas (es decir, en el que R⁵ y R⁷ son diferentes) pueden mono-protegerse con un grupo aminoprotector adecuado, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo (BOC), para controlar la regioquímica de esta reacción.

35 Algunos aldehídos representativos para la utilización en esta reacción incluyen, a modo de ejemplo, formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído y similares. Cuando se emplea el formaldehído en esta reacción, el formaldehído habitualmente se añade a una solución acuosa, como por ejemplo una solución al 37 % del peso en agua que opcionalmente contiene entre un 5 y un 15 % del peso de metanol (es decir, formalina).

40 De forma similar, los ácidos dicarboxílicos con la fórmula 3 utilizados en la preparación de los compuestos de esta invención están comercialmente disponible o se pueden preparar a partir de materiales de inicio y reactivos comercialmente disponibles utilizando procedimientos convencionales. Por ejemplo, los ácidos dicarboxílicos incluyen, a modo de ejemplo, ácido malónico, ácido succínico, ácido metilsuccínico, ácido glutárico, ácido 3-metilglutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido acelaico, ácido sebácico, ácido undecandioico, ácido dodecandioico, ácido 1,2-ciclohexandicarboxílico, ácido 1,3-ciclohexandicarboxílico, ácido 1,4-ciclohexandicarboxílico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido 1,2-fenilendiacético, ácido 1,3-fenilendiacético, ácido 1,4-fenilendiacético, ácido 2,5-tiofendicarboxílico, ácido 2,5-piridindicarboxílico, ácido 2,6-piridindicarboxílico, ácido diglicólico, sulfona de 4-carboxifenilo y similares. Tales ácidos dicarboxílicos están comercialmente disponibles por, por ejemplo, Aldrich u otros proveedores de químicos comerciales.

45 El ácido dicarboxílico 3 puede activarse mediante la utilización de cualquier reactivo adecuado de unión a ácido carboxílico - amina (péptido). Un reactivo de unión preferible para la utilización en esta reacción incluye

aproximadamente entre 0,9 y 1,1 equivalentes de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinfosfonio (PyBOP) y aproximadamente entre 0,9 y 1,1 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOAT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOBT). Otros reactivos de unión adecuados incluyen hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl); difenilfosforilacida (DPPA); cloruro de difenilfosfínico; difenilclorofosfato (DPCP) y HOAT; difenilfosfinato de pentafluorofenilo y similares.

Habitualmente, la activación del ácido dicarboxílico 3 se lleva a cabo mediante la puesta en contacto de 3 con aproximadamente entre 0,9 y 1,1 equivalentes de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio (PyBOP) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (EDC), y aproximadamente entre 0,9 y 1,1 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOST) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOBT) en un disolvente inerte, tal como el DMF, a una temperatura de aproximadamente entre -10°C y 35°C, preferiblemente a 25°C, durante aproximadamente entre 2 y 10 horas, o hasta que se complete sustancialmente la reacción. El ácido dicarboxílico activado resultante habitualmente no se aísla, sino que se reacciona *in situ* con los compuestos 1 y 2, tal y como se describen aquí, para proporcionar un compuesto con la fórmula I.

Los detalles adicionales con respecto a condiciones de reacción y procedimientos específicos para la preparación de compuestos representativos de esta invención o intermediarios de los mismos se describen en los ejemplos de más adelante.

Formulaciones farmacológicas

Habitualmente, los compuestos entrecruzados de glucopéptidos y cefalosporinas de esta invención se administran a un paciente en forma de compuesto farmacológico. Consecuentemente, en uno de sus aspectos del compuesto, esta invención hace referencia a un compuesto farmacológico que incluye un transportador o un excipiente farmacológicamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto con la fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Se puede utilizar cualquier transportador o excipiente adecuado en los compuestos farmacológicos de esta invención. La elección de un transportador o excipiente particular, o de combinaciones de transportadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se utilice para tratar a un paciente o un tipo de infección bacteriana particulares. En este sentido, la preparación de un compuesto farmacológico adecuado para un modo de administración particular, tales como la administración oral, tópica, inhalada o parenteral, se conoce bien por los expertos en las técnicas farmacológicas. Además, los ingredientes para tales compuestos están comercialmente disponibles por, por ejemplo, Sigma, P.O. Box 14508, San Luis, MO 63178. A modo de ejemplo adicional, las técnicas de formulación convencionales se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 7ª Ed. (1985) y en "Modern Pharmaceutics," Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Habitualmente, los compuestos farmacológicos de esta invención contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto con la fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Habitualmente, tales compuestos farmacológicos contendrán aproximadamente entre el 0,1 y el 90 % del peso del agente activo, y de un modo más general aproximadamente entre el 10 y el 30 % del agente activo.

Los compuestos farmacológicos de esta invención son aquellos que son adecuados para la administración parenteral, particularmente la administración endovenosa. Tales compuestos farmacológicos habitualmente incluyen una solución acuosa estéril fisiológicamente aceptable que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto con la fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

En la materia se conocen bien las soluciones transportadoras acuosas fisiológicamente aceptables que son adecuadas para la administración endovenosa de agentes activos. Tales soluciones acuosas incluyen, a modo de ejemplo, dextrosa al 5%, la solución de Ringer (inyección del lactato de Ringer, inyección del lactato de Ringer con dextrosa al 5%, inyección del acilato de Ringer), Normosol-M, Isolyte E, y similares.

De manera opcional, tales soluciones acuosas pueden incluir un codisolvente, por ejemplo, polietilenglicol; un agente quelante, por ejemplo, ácido tetracético de etilendiamina; un agente solubilizante, por ejemplo, una ciclodextrina; un antioxidante, por ejemplo, metabisulfito de sodio; y similares.

Si se desea, los compuestos farmacológicos acuosos de esta invención pueden liofilizarse y reconstituirse subsiguientemente con un transportador adecuado con anterioridad a la administración. En una realización preferible, el compuesto farmacológico es un compuesto liofilizado que incluye un transportador farmacológicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto con la fórmula I, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el transportador en este compuesto incluye sacarosa, manitol, dextrosa, dextrán, lactosa o una combinación de los mismos. Más preferiblemente, el transportador incluye sacarosa, manitol, o una combinación de los mismos.

En una realización, los compuestos farmacológicos de esta invención contienen ciclodextrina. Cuando se utiliza en los compuestos farmacológicos de esta invención, la ciclodextrina es preferiblemente hidroxipropil-β-ciclodextrina o sulfobutiléter de β-ciclodextrina. En tales formulaciones, la ciclodextrina incluirá aproximadamente entre el 1 y el 25 % del peso; preferiblemente, aproximadamente entre el 2 y el 10 % del peso de la formulación. Además, la proporción de

peso entre la ciclodextrina y el agente activo habitualmente será de aproximadamente entre 1:1 y 10:1.

5 Preferiblemente, los compuestos farmacológicos de esta invención están empaquetados en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" hace referencia a una unidad físicamente discreta adecuada para la dosificación en un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada tal que produce el efecto terapéutico deseado, ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosificación unitarias pueden estar empaquetadas en ampollas estériles herméticamente selladas, y similares.

Las siguientes formulaciones ilustran compuestos farmacológicos representativos de la presente invención:

Ejemplo de formulación A

10 Una solución congelada adecuada para la preparación de una solución inyectable se prepara de la siguiente manera:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto activo	De 10 a 1000 mg
Excipientes (por ejemplo, dextrosa)	De 0 a 50 g
Agua para la solución de la inyección	De 10 a 100 ml

15 Procedimiento representativo: los excipientes, si los hay, se disuelven en aproximadamente el 80% del agua para la inyección y el compuesto activo se añade y se disuelve. El pH se ajusta con 1 M de hidróxido de sodio entre 3 y 4,5, y entonces el volumen se ajusta al 95% del volumen final con el agua para la inyección. El pH se comprueba y se ajusta, si es necesario, y el volumen se ajusta al volumen final con agua para la inyección. La formulación se filtra de manera estéril a través de un filtro de 0,22 micras y se coloca en un vial estéril bajo condiciones asépticas. El vial se tapa, se etiqueta y se almacena congelado.

Ejemplo de formulación B

Un polvo liofilizado adecuado para la preparación de una solución inyectable se prepara de la siguiente manera:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto activo	De 10 a 1000 mg
Excipientes (por ejemplo, manitol y/o sacarosa)	De 0 a 50 g
Agente tampón (por ejemplo, citrato)	De 0 a 500 mg
Agua para la solución de la inyección	De 10 a 100 ml

20 Procedimiento representativo: los excipientes y/o los agentes tampón, si los hay, se disuelven en aproximadamente el 60% del agua para la inyección. El compuesto activo se añade, se disuelve y el pH se ajusta con 1 M de hidróxido de sodio entre 3 y 4,5, y entonces el volumen se ajusta al 95% del volumen final con el agua para la inyección. El pH se comprueba y se ajusta, si es necesario, y el volumen se ajusta al volumen final con el agua para la inyección. La formulación se filtra de manera estéril a través de un filtro de 0,22 micras y se coloca en un vial estéril bajo condiciones asépticas. La formulación se liofiliza con un ciclo de liofilización apropiado. El vial se tapa (de manera opcional bajo condiciones de vacío parcial o nitrógeno seco), se etiqueta y se almacena bajo refrigeración.

Ejemplo de formulación C

30 Una solución inyectable para la administración endovenosa a un paciente a partir del ejemplo de formulación B de arriba se prepara de la siguiente manera:

Procedimiento representativo: el polvo liofilizado con la formulación del ejemplo B (por ejemplo, que contiene de 10 a 1000 mg del compuesto activo) se reconstituye con 20 ml de agua estéril y entonces se diluye la solución

resultante con 80 ml de solución salina estéril en una bolsa de infusión de 100 ml. Entonces, la solución diluida se administra por vía endovenosa al paciente durante entre 30 y 120 minutos.

Utilidad

5 Los compuestos entrecruzados de glucopéptidos y cefalosporinas de la invención son útiles como antibióticos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para tratar o prevenir infecciones bacterianas y otras condiciones médicas relacionadas con las bacterias en mamíferos, incluyendo los humanos y sus animales de compañía (es decir, perros, gatos, etc.), causadas por microorganismos sensibles a los compuestos de esta invención.

10 A modo de ejemplo, los compuestos de esta invención son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por bacterias grampositivas y microorganismos relacionados. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son efectivos para el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por ciertos *Enterococcus* spp.; *Staphylococcus* spp., incluyendo estafilococos coagulasa negativos (ECN); *Streptococcus* spp.; *Listeria* spp.; *Clostridium* ssp.; *Bacillus* spp.; y similares. Algunos ejemplos de especies bacterianas tratadas efectivamente con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM); *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (SASM); *Staphylococcus aureus* sensibles a los intermedarios de los glucopéptidos (GISA); *Staphylococcus epidermitis* resistentes a la meticilina (SERM); *Staphylococcus epidermitis* sensibles a la meticilina (SESM); *Enterococcus faecalis* sensibles a la vancomicina (EFSSV); *Enterococcus faecium* sensibles a la vancomicina (EFMSV); *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina (SPRP); *Streptococcus pyogenes*; y similares. Los compuestos de esta invención son menos efectivos o inefectivos para el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por cepas de bacterias resistentes tanto a la vancomicina como a las cefalosporinas.

20 Los tipos de infección o las condiciones médicas relacionadas con las bacterias representativas que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, infecciones del tracto urinario, neumonías, endocarditis, bacteriemias relacionadas con los catéteres, osteomielitis, y similares. En el tratamiento de tales condiciones, el paciente puede estar ya infectado por los microorganismos que se van a tratar o ser meramente susceptible a la infección, en cuyo caso el agente activo se administra de manera profiláctica.

25 Habitualmente los compuestos de esta invención se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquier vía de administración aceptable. Preferiblemente, los compuestos se administran por vía parenteral. Los compuestos pueden administrarse en una dosis única diaria o en múltiples dosis a lo largo del día. El régimen de tratamiento puede requerir la administración durante largos periodos de tiempo, por ejemplo varios días o durante entre una y seis semanas, o durante más tiempo. La cantidad de agente activo administrado en cada dosis o la cantidad total administrada se determinará habitualmente por el médico del paciente y dependerá de factores como la naturaleza y la gravedad de la infección, la edad y la salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, el/los microorganismo/s causantes de la infección, la vía de administración, y similares.

30 En general, las dosis adecuadas variarían aproximadamente entre 0,25 y 10,0 mg/kg/día de agente activo, preferiblemente aproximadamente entre 0,5 y 2 mg/kg/día. Para un humano medio de 70 kg, esto puede acumular entre 15 y 700 mg por día de agente activo, o preferiblemente aproximadamente entre 35 y 150 mg por día.

35 Además, los compuestos de esta invención son efectivos para la inhibición del crecimiento de las bacterias. En esta realización, las bacterias se ponen en contacto *in vitro* o *in vivo* con una cantidad inhibitoria del crecimiento de un compuesto con la fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Habitualmente, una cantidad inhibitoria del crecimiento se comprenderá entre aproximadamente 0,008 µg/ml y 50 µg/ml; preferiblemente aproximadamente entre 0,008 µg/ml y 25 µg/ml; y más preferiblemente, aproximadamente entre 0,008 µg/mL y 10 µg/ml. Habitualmente, la inhibición del crecimiento bacteriano se demuestra mediante una disminución o una falta de reproducción por parte de las bacterias y/o mediante la lisis de las bacterias, es decir, mediante la disminución de unidades formadoras de colonias en un volumen determinado (es decir, por ml) tras un periodo de tiempo (es decir, por hora) en comparación con las bacterias no tratadas.

40 Los compuestos de esta invención también son efectivos en la inhibición de la biosíntesis de la pared celular en las bacterias. En esta realización, las bacterias se ponen en contacto *in vitro* o *in vivo* con una cantidad inhibitoria de la biosíntesis de la pared celular de un compuesto con la fórmula I o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Habitualmente, una cantidad inhibitoria de la biosíntesis de la pared celular se comprenderá entre aproximadamente 0,04 µg/ml y 50 µg/ml; preferiblemente aproximadamente entre 0,04 µg/ml y 25 µg/ml; y más preferiblemente, aproximadamente entre 0,04 µg/mL y 10 µg/ml. Habitualmente, la inhibición de la biosíntesis de la pared celular se demuestra mediante la inhibición o la falta de crecimiento de las bacterias, incluyendo la lisis de las bacterias.

45 Además de poseer propiedades antibacterianas sorprendentes e inesperadas, también se ha visto que los compuestos de esta invención tiene una seguridad en mamíferos aceptable y una solubilidad acuosa aceptable. Además, también se ha visto que los compuestos de esta invención tienen una letalidad sorprende e inesperadamente rápida contra ciertas bacterias, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM); *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (SASM). Estas propiedades, así como la utilidad antibiótica de los compuestos de esta invención, pueden

demostrarse utilizando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los ensayos representativos se describen en más detalle en los ejemplos siguientes.

EJEMPLOS

5 Los ejemplos sintéticos y biológicos siguientes se ofrecen para ilustrar esta invención y no deben interpretarse en modo alguno como limitantes del ámbito de esta invención. En los ejemplos de más abajo, las siguientes abreviaciones tienen los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario. La abreviaciones que no se definen a continuación tienen el significado generalmente aceptado.

BOC = terc-butoxicarbonilo

CFU = unidades formadoras de colonias

10 DCM = diclorometano

DIPEA = diisopropiletilamina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EDC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida

15 EtOAc = etilacetato

HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

CIM = concentración inhibitoria mínima

MS = espectrometría de masas

20 PMB = p-metoxibencilo

PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa fina

TFA = ácido trifluoroacético

25 Todas las temperaturas descritas en los ejemplos siguientes están en grados Celsius (°C) a menos que se indique lo contrario. Además, a menos que se indique lo contrario, los reactivos, los materiales iniciales y los disolventes se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Aldrich, Fluka, Sigma y similares) y se utilizaron sin realizar ninguna purificación adicional. El semihidrato de clorhidrato de vancomicina se adquirió de Alpharma, Inc., Fort Lee, NJ 07024 (Alpharma AS, Oslo, Noruega).

30 Habitualmente, la HPLC de fase reversa se llevó a cabo utilizando una columna de C₁₈ y (A) 98% de agua, acetonitrilo al 2%, TFA al 0,1 %, con un gradiente creciente (por ejemplo, de 0 a 70%) de (B) 10% de agua, acetonitrilo al 90%, TFA al 0,1%, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo A

35 Síntesis de una sal del ácido bis-trifluoroacético de (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxiimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato del ácido bis-trifluoroacético

La síntesis siguiente se ilustra, en parte, en el esquema A de arriba.

Paso 1 – Preparación de N-(terc-butoxicarbonil)-3-bromopropilamina (es decir, el compuesto 5 en el que R¹ es -(CH₂)₃-, R² es hidrógeno, R¹⁶ es BOC, y Z¹ es bromo)

40 La hidrobromida de 3-bromopropilamina (100 g, 457 mmol) se suspendió en 1,6 l de anhídrido de THF. Esta mezcla se refrigeró a 0°C en un baño de hielo/agua y se agitó enérgicamente mientras se añadían 190 ml de trietilamina. A esta mezcla se le añadió gota a gota anhídrido de terc-butoxicarbonilo (112,6 g, 516 mmol) en 200 ml de THF. Se dejó que el baño de hielo se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche, momento en el que la TLC indicó que la reacción se había completado. Entonces se filtró la mezcla y el filtrado se concentró bajo condiciones de vacío. El aceite residual se diluyó con 1500 ml de hexano y se almacenó a -20°C durante 3 días. Entonces la mezcla se decantó y el residuo sólido se secó bajo condiciones de vacío para proporcionar 101 g (94% del rendimiento) del

intermediario del título en forma de un sólido blanco cristalino.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,35-1,39 (s, 9H), 1,91-1,95 (m, 2H), 2,99-3,04 (t, 2H), 3,43-3,52 (t, 2H), 6,95-6,99 (t, 1H).

5 Paso 2 - Preparación de (Z)-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxiimino)acetato de etilo (es decir, etiléster del compuesto 6a en el que R¹ es -(CH₂)₃-, R² es hidrógeno, R¹⁴ es trifenilmetilo, R¹⁶ es BOC, y A es hidrógeno)

10 El clorhidrato de (Z)-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (100 g, 202,4 mmol) se disolvió en 700 ml de DMF anhidro. A esta mezcla agitada se añadió carbonato de cesio (230,8 g, 708,5 mmol) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (18,7 g, 50,6 mmol). Entonces se añadió N-BOC-3-bromopropilamina (50,6 g, 212,5 mmol) en DMF (100 ml) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante dos horas, momento en el cual la HPLC indicó que la reacción se había completado. Entonces se filtró la mezcla y la torta de filtración se lavó con 200 ml de DMF. El filtrado se disolvió en 2 l de etilacetato y se lavó con 700 ml de 1N HCl, seguido de 700 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y finalmente con 500 ml de salmuera. La capa orgánica se secó bajo sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite residual se diluyó con 250 ml de etanol hirviendo y se vertió en un vaso de precipitados. Una vez se hubo refrigerado completamente el material, el residuo sólido parecido a la arcilla se colocó en un embudo Büchner y se lavó con 50 ml de etanol previamente enfriado a -20°C (NOTA: el producto es moderadamente soluble en etanol y la utilización de cantidades mayores disminuirá el rendimiento global del producto final). Después de dejar secar al aire, el sólido residual se trituró para formar un polvo fino con un mortero y un almirez y se secó bajo condiciones de vacío para producir 117 g (94% del rendimiento) del intermediario del título en forma de polvo fino blanquecino.

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,01-1,1 (t, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,60-1,70 (t, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 4H), 6,77-6,81 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,16-7,38 (m, 15H), 8,80 (s, 1H).

20 MS *m/z*: 615,4 [M+H]⁺.

Paso 3 - Preparación de (Z)-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxiimino)acetato (es decir, el compuesto 6a en el que R¹ es -(CH₂)₃-, R² es hidrógeno, R¹⁴ es trifenilmetilo, R¹⁶ es BOC, y A es hidrógeno)

25 El etiléster del paso 2 de arriba (84,2 g, 137 mmol) se suspendió en 400 ml de etanol anhidro y se calentó en un baño de aceite a 80°C con agitación. Después de que todo el material se disolviera, se añadió a la solución hidróxido de potasio (23,1 g, 411 mmol) en 150 ml de etanol gota a gota durante 20 minutos. Diez minutos después de la adición de la base se empezó a formar un precipitado, y en otros 10 minutos la mezcla ya era sólida. Se retiró la mezcla del baño de aceite y se refrigeró en un baño de hielo. Se añadieron etilacetato y agua a la mezcla refrigerada y luego se vertió en un embudo de decantación. La mezcla se lavó con 1N de ácido fosfórico, lo que causó la formación de un sólido blanco (NOTA: el lavado del producto con un ácido más fuerte, tal como 1N HCl, causa la degradación del producto). Para disolver el sólido se añadió agua al embudo de decantación, y la capa orgánica se lavó entonces con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermediario del título (80 g, 99% del rendimiento) en forma de sólido marrón oscuro.

30 Paso 4 - Preparación de (Z)-2-(2-trifenilmetilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxiimino)acetato (es decir, el compuesto 6b en el que R¹ es -(CH₂)₃-, R² es hidrógeno, R¹⁴ es trifenilmetilo, R¹⁶ es BOC, y A es cloro)

35 El intermediario del paso 3 de arriba (10 g, 17,04 mmol) se disolvió en 70 ml de cloroformo y se agitó mientras se añadía N-clorosuccinimida sólida (2,28 g, 17,04 mmol) (NOTA: los experimentos sugieren que un exceso de NCS puede producir productos secundarios no deseados). La mezcla se agitó durante la noche (un mínimo de 15 horas), momento en el cual la HPLC indicó que la reacción se había completado. Entonces se concentró la mezcla bajo condiciones de vacío y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de DMF. Esta mezcla se añadió a agua agitada enérgicamente para formar un precipitado que luego se recogió mediante filtración. El sólido se seco al aire para proporcionar 9,5 g (90% del rendimiento) del intermediario del título en forma de sólido oscuro. ¹H RMN indicó sólo una pequeña cantidad de la succinimida restante (NOTA: el aislamiento del producto clorado no es necesario para la unión exitosa del próximo paso, pero los experimentos sugieren que la succinimida residual puede interferir con el subsiguiente desplazamiento de la piridina). De forma alternativa, después que se completara la reacción de cloración, la mezcla de la reacción se lavó con agua (3x) y salmuera, y luego se secó con sulfato de sodio anhidro. Entonces, esta solución se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el intermediario del título (90%) en forma de sólido oscuro.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,37 (s, 9H), 1,63-1,74 (t, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 3,97-4,05 (t, 2H), 6,80-6,85 (t, 1H), 7,18-7,41 (m, 15H), 8,97 (s, 1H).

45 MS *m/z*: 621,3 [M+H]⁺.

Paso 5 - Preparación de p-metoxibenciléster de (7R)-7-[(Z)-2-(2-trifenilmetilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxiimino)acetamido]-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato (es decir, el compuesto 8 en el que R' es -(CH₂)₃-, R₂ es hidrógeno, R₁₄ es trifenilmetilo, R₁₆ es BOC, y R₁₇ es p-metoxibencilo)

50 El intermediario del paso 4 (0,62 g, 1 mmol) se disolvió en 6 ml THF anhidro, y a esta mezcla se le añadieron 0,34 g (0,83 mmol) de clorhidrato de p-metoxibenciléster de ácido 7-amino-3-clorometilcefalosporánico (es decir, el compuesto

- 7 en el que R¹⁷ es PMB; obtenido de Otsuka, Japón) en 4 ml de THF anhidro. La mezcla resultante se agitó con nitrógeno y se refrigeró a -35°C. A esta mezcla refrigerada se le añadió diisopropiletilamina (0,52 ml, 3 mmol) seguida de oxloruro de fósforo (0,11 ml, 1,2 mmol). Esta mezcla se agitó a -20°C durante 30 minutos y entonces se enfrió con THF húmedo y se diluyó con etilacetato. Esta mezcla se lavó con agua, 1N HCl, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 0,88 g (100% del rendimiento) del intermediario del título en forma de sólido marrón rojizo. ¹H RMN indicó isomerización no deseada y ausencia de succinimida residual.
- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1,37 (s, 9H), 1,63-1,74 (t, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 3,4-3,74 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,97-4,05 (t, 2H), 4,40-4,59 (q, 2H), 5,11-5,25 (m, 3H), 5,49-5,54 (m, 1H), 6,75-6,81 (t, 1H), 6,90-6,96 (d, 2H), 7,18-7,41 (m, 17H), 8,97 (s, 1H), 9,41-9,44 (d, 1H).
- 10 MS *m/z*: 972,0 [M+H]⁺.
- (NOTA: los experimentos sugirieron que DIPEA causa isomerización cuando la reacción de arriba se lleva a cabo a mayores escalas. Un procedimiento modificado en el que se utiliza 2,4,6-colidina como base y que mantiene la temperatura a -35°C durante el curso completo de la reacción - aproximadamente unos 10 minutos - evita este problema).
- 15 Paso 6 - Preparación de p-metoxibenciléster de (7R)-7-[(Z)-2-(2-trifenilmetilamino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-BOC-aminopropoxiimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato (es decir, el compuesto 9 en el que R¹ es (C H₂)₃, R² es hidrógeno, R¹⁴ es trifenilmetilo, R¹⁶ es BOC, R¹⁷ es p-metoxibencilo y *m* es 0)
- 20 El intermediario del paso 5 (500 mg, 0,514 mmol) se disolvió en 2 ml de acetona anhidro y se protegió de la luz utilizando papel de aluminio. La solución se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 77 mg (0,514 mmol) de yoduro de sodio y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió piridina (63 µL, 0,772 mmol) y, después de 90 minutos, la mezcla se añadió a 25 ml de etiléter. Esta mezcla se centrifugó y el sedimento resultante se lavó con etiléter y se centrifugó otra vez. El éter se decantó y el sedimento se secó bajo condiciones de vacío para proporcionar una producción cuantitativa del intermediario del título en forma de sólido oscuro que se utilizó sin realizar ninguna purificación adicional.
- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1,37 (s, 9H), 1,63-1,74 (t, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 3,3-3,50 (q, 2H), 3,4-3,74 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,97-4,05 (t, 2H), 5,10-5,12 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,50-5,55 (m, 1H), 5,6 (s, 2H), 6,75-6,81 (t, 1H), 6,90-6,96 (d, 2H), 7,18-7,41 (m, 17H), 8,16-8,21 (t, 2H), 8,61-8,70 (t, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,98-9,02 (d, 2H), 9,41-9,44 (d, 1H).
- MS *m/z*: 1014,2 [M+H]⁺.
- 30 Paso 7 - Preparación de una sal del ácido bis-trifluoroacético de (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxiimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato (es decir, el compuesto 1 en el que R¹ es (CH₂)₃, R² es hidrógeno y *m* es 0)
- 35 El intermediario del paso 6 (14,4 g) se disolvió en una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético y diclorometano (120 ml). A esta mezcla en agitación se le añadieron 6,2 ml de anisol y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Entonces se concentró la mezcla, el residuo se disolvió en etilacetato y se extrajo con agua. Las capas de agua se liofilizaron y el polvo resultante se disolvió en agua y se purificó utilizando una HPLC preparativa de fase reversa. Entonces la solución acuosa purificada resultante se liofilizó para proporcionar 3,3 g (30% del rendimiento) del intermediario del título.
- 40 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1,80-1,97 (t, 2H), 2,79-2,92 (m, 2H), 3,29-3,57 (q, 2H), 4,02-4,15 (t, 2H), 5,15-5,19 (d, 1H), 5,41-5,63 (q, 2H), 5,83-5,92 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,77 (s, 3H), 8,17-8,22 (t, 2H), 8,60-8,70 (t, 1H), 9,0-9,08 (d, 2H), 9,59-9,62 (d, 1H).
- MS *m/z*: 553,1 [M+H]⁺.
- (NOTA: La reacción de arriba también puede llevarse a cabo utilizando trietilsilano en vez de anisol. Además, el producto puede aislarse utilizando la trituración del etiléter).
- Ejemplo B
- 45 Síntesis de una sal del ácido bis-trifluoroacético de (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxiimino)acetamido]-3-[(2,3-ciclopenten-1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato
- El intermediario del título se obtuvo mediante la utilización del procedimiento descrito en el ejemplo A y la sustitución de la 2,3-ciclopentenpiridina (obtenida de Koei, Japón) por piridina en el paso 6.
- 50 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 1,82-1,947 (t, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,40-2,58 (m, 2H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,09-3,17 (t, 2H), 3,21-3,30 (t, 2H), 4,10-4,19 (t, 2H), 5,15-5,19 (d, 1H), 5,40-5,61 (q, 2H), 5,83-5,92 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,77 (s, 3H), 7,89-7,96 (t, 2H), 8,42-8,48 (d, 1H), 8,62-8,69 (d, 1H), 9,60-9,63 (d, 1H).
- MS *m/z*: 592,5 [M+H]⁺.

Ejemplo C

Síntesis de una sal de (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(6-aminohexoxiimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato del ácido bis-trifluoroacético

5 El intermediario del título se obtuvo mediante la utilización del procedimiento descrito en el ejemplo A y la sustitución de la N-BOC-6-yodohexilamina por N-BOC-3-bromopropilamina en el paso 2 (y la eliminación del yoduro de tetrabutilamonio).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,2 ppm (bs, 4H), 1,3 ppm (m, 2H), 1,5 ppm (m, 2H), 2,7 ppm (m, 2H), 3,3 ppm (dd, 2H), 4,0 ppm (t, 3H), 5,1 ppm (d, 1H), 5,5 ppm (dd, 2H), 5,8 ppm (dd, 1H), 7,25 ppm (bs, 2H), 7,6 ppm (bs, 3H), 8,2 ppm (dd, 2H), 8,6 ppm (dd, 1H), 9 ppm (dd, 2H), 9,5 ppm (d, 1H).

10 MS m/z : 594,3(M+).

Ejemplo D

Síntesis de una sal del ácido bis-trifluoroacético de (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(2-(2-aminoetoxi)etoxiimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato

Se utilizó el procedimiento del ejemplo A, excepto por que el siguiente procedimiento se sustituyó por el paso 2:

15 Paso 2 - Preparación de (Z)-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-[2-(2-N-BOC-aminetil)etoxiimino]acetato de etilo (es decir, etiléster del compuesto 6a en el que R^1 es $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$, R^2 es hidrógeno, R^{14} es trifenilmetilo, R^{16} es BOC, y A es hidrógeno)

20 Se añadió el intermediario del paso I en el ejemplo A (42,5 g, 86 mmol) a una suspensión agitada de N-BOC-2-(2-yodoetoxi)-etilamina (28,5 g, 90 mmol) (preparada en tres pasos a partir de 2-(2-hidroxietoxi)etanol, es decir, (i) BOC_2O , KOH, (ii) MsCl, Et_3N y (iii) NaI) y carbonato de cesio (84,1 g, 258 mmol) en DMF (300 ml). La suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, momento en el cual la HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de la reacción se filtró entonces y la torta del filtro de lavó con DMF (100 ml). Entonces el filtrado se diluyó con etilacetato (1 l) y se lavó con agua (300 ml), 1N HCl (200 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (etilacetato:hexano, 1:1) para proporcionar 49,7g (90% del rendimiento) del intermediario del título en forma de sólido blanquecino.

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 2,96 (s, ancho, 2H), 3,20-3,55 (q, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,31-5,64 (q, 2H), 5,80 (dd, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,87 (s, ancho, 3H), 8,20 (t, 2H), 8,64 (t, 1H), 9,23 (d, 2H), 9,55 (d, 1H).

30 MS m/z : 503,1 [M - piridina] $^+$.

Ejemplo E

Síntesis de una sal del ácido bis-trifluoroacético de (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(4-aminometilbenciloxiimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato

35 El intermediario del título se obtuvo mediante la utilización del procedimiento descrito en el ejemplo A, el paso 2 del ejemplo D y la sustitución de N-BOC-4-(yodometil)benilamina (preparado en cuatro pasos a partir del ácido 4-(aminometil)benzoico, es decir, (i) BOC_2O , KOH, (ii) LiAlH_4 , (iii) MsCl, Et_3N y (iv) NaI) por bromhidrato de N-BOC-2-(2-yodoetoxi)-etilamina 3-bromopropiloamina en el paso 2.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 3,18-3,59 (q, 2H), 4,00 (s, ancho, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,15 (d, 2H), 5,40-5,64 (q, 2H), 5,85 (dd, 1H), 7,38-7,43 (m, 6H), 8,19-8,23 (m, 4H), 8,64 (t, 1H), 9,17 (d, 2H), 9,71 (d, 1H).

40 MS m/z : 614,1 [M + H] $^+$, 535,1 [M - piridina] $^+$.

Ejemplo F

Síntesis de una sal de tetra-TFA 29-N-(2-aminetil)aminometilo de vancomicina (es decir, el compuesto 2, en el que R^4 , R^5 , R^7 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son hidrógeno; R^9 es hidroxilo; R^{12} es metilo; X^1 y X^2 son cloro; y R^6 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$)

45 Bajo condiciones de nitrógeno, el clorhidrato de vancomicina (20 g, 13 mmol) se disolvió en agua (100 ml) y la solución resultante se refrigeró en un baño de hielo. Se añadió etilendiamina (7 ml, 100 mmol) seguida de 1N de hidróxido de sodio (50 ml, 50 mmol). Entonces se añadió formaldehído (1,3 ml de una solución al 37 % del peso en agua, 17 mmol) y se mantuvo la reacción a oscuras y a 4°C durante la noche. El análisis de la mezcla de la reacción con la HPLC mostró un 78% del producto deseado y el residuo fue principalmente vancomicina que no reaccionó con el producto de adición bis-Mannich. La mezcla de la reacción se refrigeró entonces en un baño de hielo y se acidificó con TFA para precipitar el

producto deseado, que fue recogido por filtración. Entonces se purificó el precipitado mediante HPLC para proporcionar ~ 10 g del intermediario del título.

HPLC (2-30% de gradiente): 3,0 min.

MS *m/z*: 1522,6 [M + H]⁺.

5 Ejemplo G

Síntesis de 29-N-[2-(2-aminetoxi)etil]aminometilo de vancomicina (es decir, el compuesto 2, en el que R⁴, R⁵, R⁷, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R⁹ es hidroxilo; R¹² es metilo; X¹ y X² son cloro; y R⁶ es -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-)

10 La vancomicina (16,0 g, 11,2 mmol, 1,0 eq) se disolvió en H₂O (100 ml) y se trató con una solución de una sal de diclorhidrato 5-amino-3-oxo-pentilamina (10,0 g, 56 mmol, 5 eq) en H₂O (30 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente. Entonces se añadió trietilamina (22 ml, 160 mmol) seguido de una solución acuosa de formaldehído (37%, 1,05 ml, 11,2 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de la reacción se diluyó con agua/acetonitrilo (1:1; 200 ml) y se liofilizó. La mezcla resultante se disolvió en H₂O (50 ml) y se purificó utilizando una HPLC a gran escala (0-12% de gradiente durante 40 minutos) para proporcionar, tras la liofilización, el compuesto del título en forma de un polvo blanco amorfo (7,2 g).

15 HPLC (2-30% de gradiente): 2,4 min.

MS *m/z*: 1566,9 [M + H]⁺.

Ejemplo H

Síntesis del éster de ácido adípico bis-HOAT

20 Se combinaron ácido adípico (6,63 g, 45,4 mmol), 1-hidroxio-7-azabenzotriazol (15,28 g, 99,81 mmol) e clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (19,13 g, 99,81 mmol) bajo condiciones de nitrógeno en un frasco seco. Se añadió DMF (80 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió diclorometano (500 ml) y la solución se lavó con 2 x 200 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 2 x 200 ml de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seco con MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermediario del título en forma de sólido blanco. El producto se utilizó sin ninguna purificación adicional.

25 Ejemplo 1

Síntesis de un compuesto con la fórmula I en el que R¹ es -(CH₂)₃-; R², R⁴, R⁵, R⁷, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R⁹ es hidroxilo; R¹² es metilo; X¹ y X² son cloro; R⁶ es -CH₂CH₂-; R⁸ es -(CH₂)₄- y *m* es 0 (compuesto 1 de la tabla I)

30 La sal de (7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-aminopropoxiimino)acetamido]-3-[(1-piridinio)metil]-3-cefem-4-carboxilato del ácido bis-trifluoroacético (42,3 mg, 0,0541 mmol) (del ejemplo A de más arriba) y la sal de tetra-TFA de 29-N-(2-aminetil)aminometilo de vancomicina (107 mg, 0,5041 mmol) (del ejemplo F) se disolvieron en 2,0 ml de DMF y se refrigeraron a 0°C. A esta solución se le añadieron una solución previamente refrigerada a 0°C de éster de ácido adípico bis-HOAT (20,7 mg, 0,0541 mmol) (del ejemplo H) y colidina (42,9 µL, 0,325 mmol) en 1 ml de DMF. Esta mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas y se templó con 25 µl de ácido trifluoroacético. Esta mezcla se añadió entonces a 35 15 ml de dietiléter, se centrifugó y el sedimento resultante se lavó con éter y entonces se secó bajo condiciones de vacío. El sólido resultante se disolvió en 10 ml de agua y se purificó mediante una HPLC preparatoria. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar 35 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco.

HPLC (2-40% de gradiente): 3,09 min.

MS *m/z*: calculado 2184,5381; observado 2184,6 [M+]; 1053,0 [[M + H]⁺ - piridina]/2; 1092,6 [M + H]⁺/2.

40 De manera adicional, los compuestos 2-28 mostrados en la tabla 1 se preparan o se prepararon utilizando los procedimientos del ejemplo A y el ejemplo I mediante la utilización de las siguientes piridinas sustituidas en vez de la piridina en el paso 6 del ejemplo A:

Ejemplo 2 - 2-picolina

Ejemplo 3 - 3-picolina

Ejemplo 4 - 4-picolina

45 Ejemplo 5 - 2-metoxipiridina

Ejemplo 6 - 3-metoxipiridina

Ejemplo 7 - 4-metoxipiridina

- Ejemplo 8 - 2-tiometoxipiridina
- Ejemplo 9 - 3-tiometoxipiridina
- Ejemplo 10 - 4-tiometoxipiridina
- Ejemplo 11 - 2-fluoropiridina
- 5 Ejemplo 12 - 3-fluoropiridina
- Ejemplo 13 - 4-fluoropiridina
- Ejemplo 14 - 2-cloropiridina
- Ejemplo 15 - 3-cloropiridina
- Ejemplo 16 - 4-cloropiridina
- 10 Ejemplo 17- 2-fenilpiridina
- Ejemplo 18 - 3-fenilpiridina
- Ejemplo 19 - 4-fenilpiridina
- Ejemplo 20 - 4-ciclopropilpiridina
- Ejemplo 21 - 2,3-lutidina
- 15 Ejemplo 22 - 3,4-lutidina
- Ejemplo 23 - 3,5-lutidina
- Ejemplo 24 - 3,4-dimetoxipiridina
- Ejemplo 25 - 4-metoxi-3-metilpiridina
- Ejemplo 26 - 4-fluoro-3-metoxipiridina
- 20 Ejemplo 27 - 2,3-ciclohexenpiridina
- Ejemplo 28 - 2,3-ciclopentenpiridina
- Las piridinas sustituidas anteriores están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos de la literatura.
- Ejemplo 29
- 25 Síntesis de un compuesto con la fórmula I en el que R^1 es $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$; R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son hidrógeno; R^9 es hidroxilo; R^{12} es metilo; X^1 y X^2 son cloro; R^6 es $-CH_2CH_2-$; R^8 es $-(CH_2)_4-$ y m es 0 (compuesto 29 de la tabla I)
- El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo 1 y sustituyendo el intermediario del ejemplo A por el intermediario del ejemplo D.
- 30 HPLC (2-40% de gradiente): 3,5 min.
- MS m/z : 1068,0 $[M + H]^+/2$.
- Ejemplo 30
- 35 Síntesis de un compuesto con la fórmula I en el que R^1 es $-(CH_2)_2-$; R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{10} , R^{11} y R^{13} son hidrógeno; R^9 es hidroxilo; R^{12} es metilo; X^1 y X^2 son cloro; R^6 es $-CH_2CH_2-$; R^8 es $-CH_2-1,2-(-Ph)-CH_2-$; y m es 0 (compuesto 30 de la tabla I)
- El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo 1 y sustituyendo el ácido adípico por ácido 1,2-fenilendiacético.
- HPLC (2-40% de gradiente): 3,4 min.
- MS m/z : 1116,7 $[M + H]^+/2$.
- 40 Ejemplo 31

Síntesis de un compuesto con la fórmula I en el que R¹ es -(CH₂)₂-; R², R⁴, R⁵, R⁷, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R⁹ es hidroxilo; R¹² es metilo; X¹ y X² son cloro; R⁶ es -CH₂CH₂-; R⁸ es 1,3-(-Ph-); y *m* es 0 (compuesto 31 de la tabla I)

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo 1 y sustituyendo el ácido adípico por ácido isoftálico.

5 HPLC (2-40% de gradiente): 3,3 min.

MS *m/z*: 1102,4 [M + H]⁺/2.

Ejemplo 32

10 Síntesis de un compuesto con la fórmula I en el que R¹ es -(CH₂)₂-; R², R⁴, R⁵, R⁷, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R⁹ es hidroxilo; R¹² es metilo; X¹ y X² son cloro; R⁶ es -CH₂CH₂-; R⁸ es 1,4-(-Ph)-SO₂-1,4-(-Ph-); y *m* es 0 (compuesto 32 de la tabla I)

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo 1 y sustituyendo el ácido adípico por (4-carboxifenilo)sulfona.

HPLC (2-40% de gradiente): 3,8 min.

MS *m/z*: 1172,2 [M + H]⁺/2.

15 Ejemplo 33

Síntesis de un compuesto con la fórmula I en el que R¹ es -(CH₂)₂-; R², R⁴, R⁵, R⁷, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R⁹ es hidroxilo; R¹² es metilo; X¹ y X² son cloro; R⁶ es -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-; R⁸ es 1,4-(-Ph-); y *m* es 0 (compuesto 33 de la tabla I)

20 El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo 1, sustituyendo el ácido adípico por ácido tereftálico y sustituyendo el intermediario del ejemplo F por el intermediario del ejemplo G

HPLC (2-40% de gradiente): 3,3 min.

MS *m/z*: 1125,1 [M + H]⁺/2.

Ejemplo 34

25 Síntesis de un compuesto con la fórmula I en el que R¹ es -(CH₂)₂-; R², R⁴, R⁵, R⁷, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ son hidrógeno; R⁹ es hidroxilo; R¹² es metilo; X¹ y X² son cloro; R⁶ es -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-; R⁸ es -CH₂OCH₂-; y *m* es 0 (compuesto 34 de la tabla I)

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo 1, sustituyendo el ácido adípico por ácido diglicólico y sustituyendo el intermediario del ejemplo F por el intermediario del ejemplo G

HPLC (2-40% de gradiente): 3,1 min.

30 MS *m/z*: 1107,7 [M + H]⁺/2.

Ejemplo 35

Determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI)

35 Los ensayos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) se llevaron a cabo utilizando el método de microdilución en caldo que se establece en la guía del NCCLS (véase, NCCLS. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Quinta Ed., Vol. 20, N° 2). Las cepas de bacterias se obtuvieron de la American Type Tissue Culture Collection (ATCC), el Stanford University Hospital (SU), el Kaiser Permanente Regional Laboratory en Berkeley (KPB), el Massachusetts General Hospital (MGH), el Centers for Disease Control (CDC), el San Francisco Veterans' Administration Hospital (SFVA) o el University of California San Francisco Hospital (UCSF). Los enterococos resistentes a la vancomicina se fenotiparon como Van A o Van B en relación a su sensibilidad a la teicoplanina. Algunos enterococos resistentes a la vancomicina que se habían genotipado como Van A, Van B, Van C1 o Van C2 también se obtuvieron de la Mayo Clinic.

40 En este ensayo, se cultivaron cultivos bacterianos criopreservados de referencia y cepas clínicas para el aislamiento en un medio de agar apropiado (es decir, agar tripticasa de soja, agar de tripticasa de soja con eritrocitos desfibrinados de oveja, agar infusión cerebro-corazón, agar chocolate). Después de la incubación para permitir la formación de las colonias, estas placas se sellaron con parafilm y se almacenaron en refrigeración durante hasta dos semanas. Para la preparación de los inóculos del ensayo y con tal de asegurar una variabilidad baja, se rascaron con un asa de inoculación y se transfirieron de manera aséptica a un caldo Mueller-Hinton (complementado con cationes divalentes hasta los niveles requeridos en relación a la certificación del fabricante). Se dejó que el caldo de cultivo creciera durante

la noche a 35°C, se diluyó en un caldo fresco precalentado y se dejó crecer hasta la fase logarítmica; esto es equivalente a 0,5 estándares de MacFarland o a 1×10^8 unidades formadoras de colonias por mililitro (CFU/ml). Debido a la variabilidad de las especies, no todas las suspensiones celulares contenían 1×10^8 CFU/ml cuando la turbidez era equivalente al estándar de MacFarland, por lo que se realizaron ajustes aceptables (basados en las guías de la NCCLS) en las diluciones de diferentes cepas bacterianas. El inóculo se diluyó de tal forma que 100 µl de este cultivo en el caldo Mueller-Hinton, en el caldo Mueller-Hinton complementado o en el medio de ensayo de *Haemophilus* dieron como resultado una concentración bacteriana de 5×10^5 CFU/mL cuando se colocaron en una serie doble de diluciones seriadas de concentraciones de antibiótico, también en 100 µl del medio correspondiente, en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Entonces se incubaron las placas durante 18-24 horas a 35°C. La CMI se leyó visualmente como el pocillo con la menor concentración y ausencia de crecimiento bacteriano. El crecimiento bacteriano se define como la presencia de más de tres colonias del tamaño de la cabeza de un alfiler, un botón de células precipitadas mayor de 2 mm de diámetro, u, obviamente, turbidez.

Las cepas analizadas de forma rutinaria en la evaluación inicial incluyeron *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (SASM), *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM), *Staphylococcus aureus* productores de penicilinas, *Staphylococcus epidermidis* sensibles a la meticilina (SESM), *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la meticilina (SERM), *Enterococcus faecium* sensibles a la vancomicina (EFMSV), *Enterococcus faecalis* sensibles a la vancomicina (EFSSV), *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina y a la teicoplanina (EFRVM Van A), *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina y sensibles a la teicoplanina (EFRVM Van B), *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina y a la teicoplanina (EFSRV Van A), *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina y sensible a la teicoplanina (EFSRV Van B), *Streptococcus pneumoniae* sensibles a la penicilina (SPSP) y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina (SPRP). A causa de la incapacidad de SPSP y de SPRP de crecer adecuadamente en el caldo Mueller-Hinton, las CMIs para estas cepas se determinaron utilizando el caldo TS complementado con sangre desfibrinada o el medio de ensayo de *Haemophilus*.

Los compuestos del ensayo que tuvieron una actividad significativa frente a las cepas mencionadas con anterioridad se evaluaron en relación a los valores de CMI en un panel mayor de aislados clínicos que incluyen las especies citadas más arriba, así como estafilococos coagulasa negativos, tanto sensibles como resistentes a meticilina (MS-CNS y MR-CNS), no mencionados con anterioridad. Además, estos compuestos del ensayo también se evaluaron en relación a las CMIs contra microorganismos gramnegativos, tales como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

La tabla II muestra los datos de CMI90 para un compuesto de esta invención contra *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM) y *S. aureus* sensibles a la meticilina (SASM) en comparación al antibiótico conocido, la vancomicina.

Tabla II

Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI)		
Microorganismos	Compuesto del ensayo	CMI ² (µg/ml)
<i>S. aureus</i> resistentes a meticilina (SARM) (SARM 33591) ¹	Compuesto 1	< 0,1
	Compuesto 28	< 0,1
	Compuesto 29	< 0,1
	Compuesto 30	< 0,1
	Compuesto 31	< 0,1
	Compuesto 32	< 0,1
	Compuesto 33	< 0,1
	Compuesto 34	< 0,1
	Vancomicina	2,0
<i>S. aureus</i> sensibles a meticilina (SASM) (SASM 13709) ¹	Compuesto 1	< 0,1
	Compuesto 28	< 0,1
	Compuesto 29	< 0,1
	Compuesto 30	< 0,1
	Compuesto 31	< 0,1
	Compuesto 32	< 0,1
	Compuesto 33	< 0,1
	Compuesto 34	< 0,1
	Vancomicina	1,0

¹Cepa analizada

Los datos de la tabla II demuestran que los compuestos de esta invención tienen una concentración mínima inhibitoria (CMI) diez veces menor que la CMI del antibiótico glucopéptido conocido, la vancomicina, para *S. aureus* resistentes a la meticilina y sensibles a la meticilina.

Ejemplo 36

5 Ensayo de mortalidad en el tiempo

Este ensayo de mortalidad en el tiempo es un método para medir la tasa de actividad bactericida de un compuesto del ensayo. Estos procedimientos son similares a los descritos en V. Lorian, "Antibiotics in Laboratory Medicine", cuarta edición, Williams y Wilkins (1996), páginas 104-105. Una mortalidad en el tiempo rápida es deseable para prevenir la colonización bacteriana y reducir el daño de los tejidos del huésped.

10 Los inóculos bacterianos se prepararon tal y como se describen en el ejemplo 32 para la determinación de la CMI. Las bacterias se diluyeron en un medio precalentado en matraces de agitación y se incubaron con agitación (200 rpm, 35°C). A las 0, 1, 4, y 24 horas se retiraron las muestras de los matraces y se enumeraron las bacterias mediante el conteo de las placas. De manera subsiguiente al muestreo inicial, se añadió al cultivo del matraz de agitación un compuesto para que se analizase. Los conteos de las placas en estos intervalos, previa y posteriormente a la adición del compuesto, se expresaron gráficamente en una curva de mortalidad en el tiempo. La actividad bactericida se define como una disminución de ≥ 3 logaritmos (reducción mayor o igual al 99,9%) del número de células bacterianas en 24 horas.

20 En este ensayo, un compuesto con la fórmula I, es decir, el compuesto 1, fue bactericida frente a SARM 13709 y SARM 33591 a una concentración de ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ en 4 horas. Comparativamente, la vancomicina fue bactericida frente a SARM 13709 y SARM 33591 a una concentración de 4 $\mu\text{g/ml}$ en 24 horas.

Ejemplo 37

Estudios de eficacia *in vivo* en ratones neutropénicos

25 Los animales (ratones macho CD-1, 20-30g) se adquirieron de Charles Rivers Laboratories (Gilroy, CA) y se les permitió el acceso a comida y agua *ad libitum*. La neutropenia se indució mediante la inyección intraperitoneal (IP) de 200 mg/kg de ciclofosfamida, administrada cuatro y dos días previos a la inoculación de las bacterias.

30 El organismo utilizado fue una cepa susceptible o resistente de patógenos grampositivos clínicamente relevantes, tales como *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (SASM 13709) y *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM 33591). La concentración del inóculo bacteriano fue de $\sim 10^6$ CFU/ml. Se anestesió ligeramente a los animales con isofluorano y se inyectaron 50 ml del inóculo bacteriano en el muslo anterior. Una hora después de la inoculación, se dosificó a los animales por vía intravenosa con vehículo o la dosis apropiada del compuesto del ensayo. A las 0 horas y 24 horas posteriores al tratamiento, se sacrificó a los animales (asfixia con CO₂) y se recogieron los muslos anterior y posterior en condiciones de asepsia. El muslo se colocó en 10 ml de suero salino estéril y se homogenizó. Las diluciones del homogenado se sembraron en placas de agar tripticasa de soja, que se incubaron durante la noche. El número de colonias bacterianas en una placa determinada se multiplicó por el factor de dilución, se dividió por el peso del muslo (en gramos) y se expresó en forma de logaritmo de CFU/g. La ED₅₀ (dosis requerida para producir el 50% de la reducción máxima en la titulación del muslo) se estimó para cada compuesto del ensayo.

35 En este ensayo, utilizando SARM 33591, un compuesto con la fórmula I, es decir, el compuesto 1, tuvo una ED₅₀ de $< 0,5$ mg/kg, endovenoso, en comparación con la ED₅₀ de 9 mg/kg, endovenoso, de la vancomicina.

Ejemplo 38

40 Determinación de la solubilidad acuosa

Se determinó la solubilidad acuosa de un compuesto de esta invención mediante la utilización del procedimiento siguiente. Se preparó una solución tampón de dextrosa al 5% del peso a pH 2,2 mediante la adición de 1 ml de 1 N de ácido clorhídrico (Aldrich) a 99 ml de una solución acuosa de dextrosa al 5 % del peso (Baxter).

45 Entonces se preparó una solución patrón de 1 mg/ml para calibrar los estándares mediante la disolución de 1 mg del compuesto del ensayo en 1 ml de DMSO. Se centrifugó la solución durante 30 segundos y entonces se sonicó durante 10 minutos. Entonces, la solución patrón se diluyó con agua para preparar la calibración de los estándares que tienen las concentraciones siguientes: 50, 125, 250, 375 y 500 $\mu\text{g/ml}$.

50 Cada compuesto del ensayo (30 mg) se pesó en una unidad de filtración de 0,1 μm no estéril Millipore Ultrafree-MC (Millipore UFC30VVOO) y a cada unidad se añadió una barra de agitación magnética. Entonces se añadió la solución tampón de dextrosa al 5% del peso (750 μL) a cada unidad y las mezclas se centrifugaron durante 5 minutos. Las unidades de filtración se colocaron en una rejilla de tubos Eppendorf y la rejilla se colocó en la parte superior de una agitador magnético. Entonces cada unidad se tituló a pH 3 utilizando 1 N de NaOH (VWR) y las soluciones resultantes se centrifugaron a 7000 rpm durante 5 minutos. Entonces, cada unidad se diluyó 200 veces con la solución tampón de dextrosa al 5% y las muestras diluídas se transfirieron a viales de muestreo automático para el análisis.

ES 2 384 707 T3

Los estándares de calibración y las muestras del ensayo se analizaron mediante HPLC de fase reversa utilizando las siguientes condiciones:

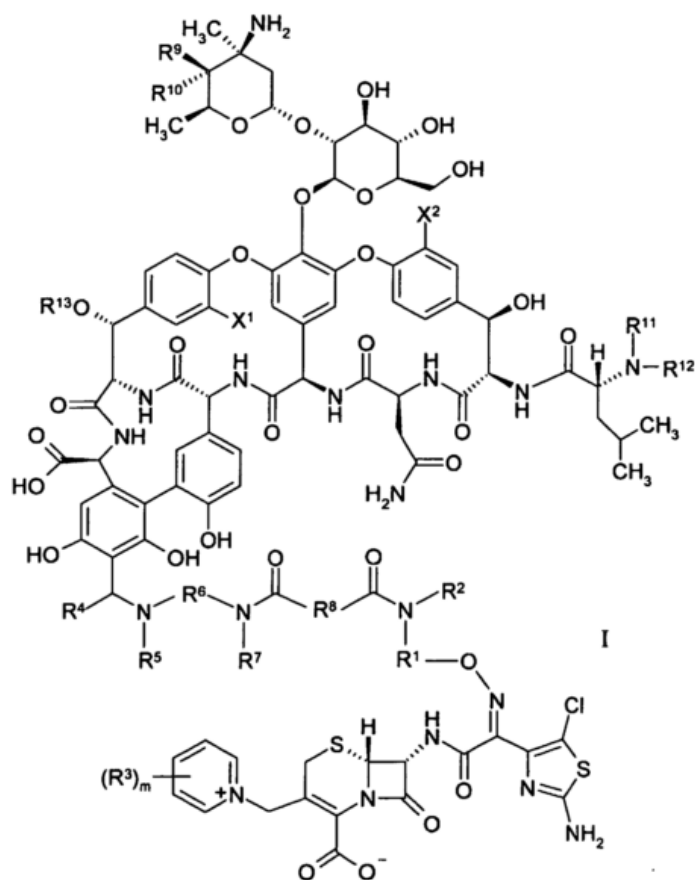
Columna:	Luna 150x4,6 mm; C18; 5u
Fase móvil:	A=5/95, B=95/5, ambas = MeCN/H ₂ O; TFA al 0,1 %
Método:	10m Lido 100 (0-100% B en 6 minutos)
Volumen de inyección:	20 µl
Longitud de onda:	214 nm

La solubilidad de cada muestra del ensayo se calculó comparando el área del pico de la muestra del ensayo con la curva de calibración y multiplicando por el factor de dilución. Mediante la utilización del procedimiento de arriba con preparaciones de muestras duplicadas, se vio que el compuesto 1 tiene una solubilidad de 7 mg/mL.

5

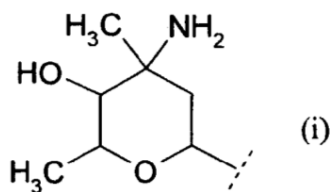
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula I:



O una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que

- 5 R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$;
 R^2 es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ;
- 10 cada R^3 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en alquilos C_{1-6} , alquenos C_{2-6} , alquinos C_{2-6} , cicloalquilos C_{3-6} , arilos C_{6-10} , heteroarilos C_{2-9} , grupos heterocíclicos C_{3-6} y R^a ; o dos grupos R^3 adyacentes se unen para formar un alqueno C_{3-6} o $-O-($ alqueno $C_{1-6})-O-$; en el que cada grupo alquilo, alqueno, alquino y alquino está sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo que consiste en R^a y R^c ; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo que consiste en R^b ;
- 15 R^4 es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ;
- 20 R^6 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$;
 R^7 es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ;
 R^8 es un enlace covalente o $-Y^c-(W)_n-Y^d-$;
 Un componente del par R^9 o R^{10} es hidróxido y el otro el hidrógeno;
 R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno o metilo;
- 20 R^{13} es hidrógeno o un grupo con la fórmula (i):



cada W se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -O-, -N(R^d)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, cicloalquileo C₃₋₆, arileno C₆₋₁₀ y heteroarileno C₂₋₉; en el que cada grupo arileno, cicloalquileo y heteroarileno está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b;

- 5 X¹ y X²- son independientemente hidrógeno o cloro;
- cada Y^a e Y^b es independientemente un alquileo C₁₋₅, o cuando W es un cicloalquileo, un arileno o un heteroarileno, cada Y^a e Y^b se selecciona de un grupo que consiste en un enlace covalente y un alquileo C₁₋₅; en el que cada grupo alquileo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OR^d, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -C(O)NR^dR^e y -S(O)₂NR^dR^e;
- 10 cada Y^c e Y^d es independientemente un alquileo C₁₋₅, un cicloalquileo C₃₋₆, un arileno C₆₋₁₀ y un heteroarileno C₂₋₉, o cuando W es un cicloalquileo, un arileno o un heteroarileno, cada Y^c e Y^d se selecciona de un grupo que consiste en un enlace covalente y un alquileo C₁₋₅; en el que cada grupo alquileo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -OR^d, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -C(O)NR^dR^e y -S(O)₂NR^dR^e, y cada grupo arileno, cicloalquileo y heteroarileno está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b;
- 15 cada R^a se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -OR^d, halo, -SR^d, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)₂NR^dR^e, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -OC(O)R^d, -C(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)R^e, -OC(O)NR^dR^e, NR^dC(O)OR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -CF₃ y -OCF₃;
- 20 cada R^b se selecciona independientemente de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenos C₂₋₆, alquinos C₂₋₆ y R^a;
- cada R^c se selecciona independientemente de un grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₉ y grupos heterocíclicos C₃₋₆; en el que cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y R^f;
- 25 cada R^d y R^e se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenos C₂₋₆, alquinos C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₂₋₉ y grupos heterocíclicos C₃₋₆; o R^d y R^e están unidos junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico C₃₋₆ que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que cada grupo alquilo, alqueno y alquino está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que incluye R^c y R^f; y cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocíclico está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que incluye alquilo C₁₋₆ y R^f;
- 30 cada R^f se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -OH, alquilo -OC₁₋₆, alquilo -SC₁₋₆, -F, Cl, -NH₂, -NH (alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo -OC(O)C₁₋₆, alquilo -C(O)OC₁₋₆, alquilo -NHC(O)C₁₋₆, -C(O)OH, -C(O)NH₂, alquilo -C(O)NHC₁₋₆, -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -CF₃ y -OCF₃;
- 35 *m* es 0, 1, 2 o 3; y
cada *n* es independientemente 0 o 1.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es -Y^a-(W)_n-Y^b-, *n* es 0, e Y^a e Y^b son independientemente grupos alquenos C₁₋₅ en el que cada grupo alqueno está sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de -OR^d, -NR^dR^e, -CO₂R^d, -C(O)NR^dR^e y -S(O)₂NR^dR^e.
- 40 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Y^a e Y^b están unidos conjuntamente para formar un grupo -(CH₂)₂₋₈-.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que Y^a e Y^b están unidos conjuntamente para formar un grupo -(CH₂)₃-.
- 45 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es -Y^a-(W)_n-Y^b-, *n* es 1, y tanto Y^a como Y^b son -CH₂CH₂- y W es -O-.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^6 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$, n es 0 e Y^a e Y^b son independientemente grupos alquilenos C_{1-5} en el que cada grupo alquileo está sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^c$ y $-S(O)_2NR^dR^e$.
- 5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Y^a e Y^b están unidos conjuntamente para formar un grupo $-(CH_2)_{2-8}-$.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Y^a e Y^b están unidos conjuntamente para formar un grupo $-(CH_2)_2-$.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^6 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$, n es 1, y tanto Y^a como Y^b son $-CH_2CH_2-$ y W es $-O-$.
- 10 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^8 es $-Y^c-(W)_n-Y^d-$, n es 0 e Y^c e Y^d son independientemente grupos alquilenos C_{1-5} en el que cada grupo alquileo está sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de $-OR^d$, $-NR^dR^e$, $-CO_2R^d$, $-C(O)NR^dR^c$ y $-S(O)_2NR^dR^e$.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Y^c e Y^d están unidos conjuntamente para formar un grupo $-(CH_2)_{2-10}-$.
- 15 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Y^c e Y^d están unidos conjuntamente para formar un grupo $-(CH_2)_4-$.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^8 es $-Y^c-(W)_n-Y^d-$, n es 1 y tanto Y^c como Y^d son $-CH_2-$ y W es un arileno C_{6-10} sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^b .
- 20 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que W es fenileno.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^8 es $-Y^c-(W)_n-Y^d-$, n es 1 y tanto Y^c como Y^d son un grupo $-(CH_2)_{1-2}-$; y W es $-O-$.
- 25 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^8 es $-Y^c-(W)_n-Y^d-$, n es 1 y tanto Y^c como Y^d son un arileno C_{6-10} sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^b tal como se define aquí; y W es $-O-$, $-N(R^d)-$, $-S-$, $S(O)-$ o $-S(O)_2-$.
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^8 es $-Y^c-(W)_n-Y^d-$, n es 1 y tanto Y^c como Y^d son enlaces covalentes y W es un arileno C_{6-10} sustituido de manera opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R^b .
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que R^2 es hidrógeno.
- 30 19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que R^4 es hidrógeno.
20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^5 es hidrógeno.
21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que R^7 es hidrógeno.
22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que m es 0.
- 35 23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que m es 1 o 2 y cada R^3 está seleccionado independientemente a partir de un grupo que consiste en alquilos C_{1-6} , cicloalquilos C_{3-6} , $-OR^d$, $-SR^d$, $-F$ o $-Cl$; o dos grupos R^3 adyacentes se unen para formar un alquileo C_{3-6} .
24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R^9 es hidrógeno; R^{10} es hidrógeno; R^{11} es hidrógeno; R^{12} es metilo; R^{13} es hidrógeno; y tanto X^1 como X^2 son cloro.
- 40 25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R^9 es hidrógeno; R^{10} es hidrógeno; R^{11} es hidrógeno; R^{12} es metilo; R^{13} es un grupo con la fórmula (I); y tanto X^1 como X^2 son cloro.
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 , R^4 , R^5 y R^7 son hidrógeno; R^9 es hidrógeno; R^{10} es hidrógeno; R^{11} es hidrógeno; R^{12} es metilo; R^{13} es hidrógeno; tanto X^1 como X^2 son cloro; R^1 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$, en el que n es 0 e Y^a e Y^b están unidas conjuntamente para formar un grupo $-(CH_2)_{2-8}-$; R^6 es $-Y^a-(W)_n-Y^b-$, en el que n es 0 e Y^a e Y^b están unidas conjuntamente para formar un grupo $-(CH_2)_{2-8}-$; R^8 es $-Y^c-(W)_n-Y^d-$, en el que n es 0 e Y^c e Y^d están unidas conjuntamente para formar un grupo $-(CH_2)_{2-10}-$.
- 45 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 , R^4 , R^5 y R^7 son hidrógeno; R^9 es hidrógeno; R^{10} es hidrógeno; R^{11} es hidrógeno; R^{12} es metilo; R^{13} es hidrógeno; tanto X^1 como X^2 son cloro; y R^1 , R^3 , R^6 , R^8 y m son tal y como se definen a continuación:

ES 2 384 707 T3

R ¹	R ³	m	R ⁶	R ⁸
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-CH ₃ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-CH ₃ -	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-CH ₃ O-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ O-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-CH ₃ O-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-CH ₃ S-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ S-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-CH ₃ S-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-F-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-F-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-F-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-Cl-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-Cl-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-Cl-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-Ph ¹	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-Ph-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-Ph-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-ciclopropil-	1	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2,3-di-CH ₃ -	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-di-CH ₃ -	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,5-di-CH ₃ -	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-di-CH ₃ O-	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ -4-CH ₃ O-	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3-CH ₃ O-4-F-	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2,3-[-(CH ₂) ₄ -]	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2,3-[-(CH ₂) ₃ -]	2	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -1,2-(-Ph)-CH ₂ - ²
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	1,3-(-Ph) ³
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-CH ₂ CH ₂ -	1,4-(-Ph)-SO ₂ -1,4-(-Ph) ⁴
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	1,4-(-Ph-)
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	0	-(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -

en el que Ph es fenilo, 1,2-(-Ph-) es 1,2 fenileno, 1,3-(-Ph-) es 1,3-fenileno, y 1,4-(-Ph-) es 1,4-fenileno.

28. Un compuesto farmacológico que incluye un transportador farmacológicamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

5 29. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 en la fabricación de un medicamento para su utilización como un antibiótico.

30. Un método de inhibición del crecimiento bacteriano, y el método incluye la puesta en contacto *in vitro* de la bacteria con una cantidad inhibitoria del crecimiento de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

10 31. Un método de inhibición de la biosíntesis de la pared bacteriana, el todo incluye la puesta en contacto *in vitro* de la bacteria con una cantidad inhibitoria de la biosíntesis de la pared bacteriana de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para su utilización en terapia.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para su utilización en el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero.