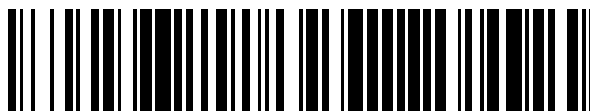


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 457**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/50</b>	(2006.01) <b>A61P 31/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/12</b>	(2006.01) <b>A61P 33/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/20</b>	(2006.01)	
<b>C07D 241/12</b>	(2006.01)	
<b>C07D 261/02</b>	(2006.01)	
<b>C07D 261/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 263/32</b>	(2006.01)	
<b>C07D 265/02</b>	(2006.01)	
<b>C07C 237/26</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/65</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07867938 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2109602**

54 Título: **Derivados de la tetraciclina para el tratamiento de infecciones bacterianas, virales y parasitarias**

30 Prioridad:

**21.12.2006 US 876313 P**  
**08.06.2007 US 943003 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.05.2014**

73 Titular/es:

**PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**75 KNEELAND STREET**  
**BOSTON, MA 02111, US**

72 Inventor/es:

**ABATO, PAUL;**  
**ASSEFA, HAREGEWEIN;**  
**BERNIAC, JOEL;**  
**BHATIA, BEENA;**  
**BOWSER, TODD;**  
**GRIER, MARK;**  
**HONEYMAN, LAURA;**  
**ISMAIL, MOHAMED;**  
**KIM, OAK K.;**  
**NELSON, MARK;**  
**PAN, JINGWEN y**  
**VERMA, ATUL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 463 457 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

Derivados de la Tetraciclina para el tratamiento de infecciones bacterianas, virales y parasitarias

Antecedentes de la Invención

5 El desarrollo de los antibióticos de la tetraciclina fue el resultado directo de un estudio sistemático de las muestras de suelo recolectadas en muchas partes del mundo en busca de la evidencia de microorganismos capaces de producir composiciones bactericidas y/o bacteriostáticas. El primero de estos nuevos compuestos se introdujo en 1948, bajo el nombre clortetraciclina. Dos años después, la oxitetraciclina se puso a disposición. La elucidación de la estructura química de estos compuestos confirmó su similitud y proporcionó las bases analíticas para la producción de un tercer miembro de este grupo en 1952, la tetraciclina. Una nueva familia de los compuestos de tetraciclina, sin el grupo metilo unido al anillo presente en las tetraciclinas anteriores, se preparó en 1957 y se puso a disposición del público en 1967; y la minociclina en uso antes de 1972.

15 Recientemente, los esfuerzos de investigación se han centrado en el desarrollo de nuevas composiciones del antibiótico de tetraciclina efectivas bajo diversas condiciones terapéuticas y rutas de administración. También se han investigado nuevos análogos de la tetraciclina que pueden resultar ser iguales a o más efectivos que los compuestos de tetraciclina introducidos originalmente. Los ejemplos incluyen U.S. Patent Nos. 2,980,584; 2,990,331; 3,062,717; 3,165,531; 3,454,697; 3,557,280; 3,674,859; 3,957,980; 4,018,889; 4,024,272; y 4,126,680. Estas patentes son representativas del rango de composiciones farmacéuticamente activas de tetraciclina y análogos de la tetraciclina.

20 Históricamente, poco después de su desarrollo inicial e introducción, se encontró que las tetraciclinas eran farmacológicamente altamente efectivas contra rickettsiae; un número de bacterias gram-positivas y gram-negativas; y los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión, y psitacosis. Por lo tanto, las tetraciclinas se hicieron conocidas como antibióticos de "amplio espectro". Con el posterior establecimiento de su actividad antimicrobiana in vitro, la efectividad en infecciones experimentales, y las propiedades farmacológicas, las tetraciclinas como una clase con rapidez llegaron a ser ampliamente utilizadas para fines terapéuticos. Sin embargo, este uso generalizado de las tetraciclinas para tanto enfermedades principales y secundarias como enfermedades condujo directamente a la emergencia de la resistencia a estos antibióticos, incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles tanto comensales como patógenas (por ejemplo, neumococos y Salmonella). El surgimiento de organismos resistentes a la tetraciclina se ha traducido en una disminución general en el uso de tetraciclinas como antibióticos de elección.

30 US-A-20042454 describe un método para tratar o prevenir la malaria en un sujeto. El método incluye la administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina sustituido, de tal manera que la malaria se trata o previene. En un aspecto, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina para tratar la malaria en un sujeto y un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de tetraciclina sustituida de la invención pueden ser utilizados en combinación con uno o más compuestos contra la malaria o pueden ser utilizados para tratar o prevenir la malaria que es resistente a uno o más otros compuestos contra la malaria.

40 WO-A-03057169 se refiere a nuevos compuestos de tetraciclina 4-desdimetilamino sustituida. Estos compuestos de tetraciclina pueden ser utilizados para tratar numerosos compuestos de estados sensibles a la tetraciclina, tal como infecciones bacterianas y neoplasias, así como otras aplicaciones conocidas para los compuestos de minociclina y de tetraciclina en general, tales como el bloqueo de la salida de la tetraciclina y la modulación de la expresión génica.

WO-A-0204407 se refiere a nuevos compuestos de tetraciclina 7-sustituida. Estos compuestos de tetraciclina pueden ser utilizados para tratar numerosos compuestos de estados sensibles a la tetraciclina, tales como infecciones bacterianas y neoplasias, así como otras aplicaciones conocidas para los compuestos de minociclina y de tetraciclina en general, tales como bloqueo de la salida de la tetraciclina y modulación de la expresión génica.

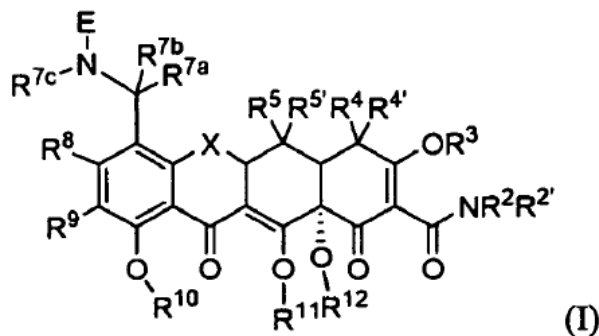
45 DE-A-2346535 describe un proceso para la preparación de derivados de la tetraciclina sustituida en la posición 7 que comprende obtener primero los derivados de la tetraciclina en las posiciones 7 y 9, transformando el sustituyente en la posición 7 en el sustituyente deseado, y a continuación eliminar el sustituyente en la posición 9. También se describen los compuestos obtenidos mediante dicho proceso.

50 WO-A-2007133798 se refiere al uso de compuestos de tetraciclina sustituidas para regular la expresión de ácidos nucleicos ligados operablemente a un sistema operador de tetraciclina. La invención se refiere a los compuestos utilizados en un sistema regulador que utiliza los componentes del sistema represor/operador/inductor Tet de procariontes para regular la expresión génica en células. Uso de ciertos compuestos de tetraciclina sustituidas, según lo presentado en los métodos de la invención, da lugar a los mejores resultados dosis-respuesta cuando se comparan con los de por ejemplo, tetraciclina y doxiciclina. De esta manera Ciertos métodos de la invención

permiten mejorar el control del sistema represor/operador/inductor Tet, en la regulación de la expresión génica en células.

Resumen de la Invención

5 En una modalidad, la invención se refiere, al menos en parte, a los compuestos de tetraciclina sustituidos de Fórmula I:



en donde

X es  $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$ ,  $\text{CR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{C}=\text{CR}^6\text{R}^6$ , S,  $\text{NR}^6$ , u O;

10 E es  $\text{NR}^{7d}\text{R}^{7e}$ ,  $\text{OR}^{7f}$  o  $(\text{CH}_2\text{C}(\text{=W}')\text{WR}^{7g})$ , dónde  $\text{R}^{7c}$  es alquilo, W es  $\text{CR}^{7i}\text{R}^{7j}$ ,  $\text{W}'$  es  $\text{NR}^{7h}$ ,  $\text{R}^{7h}$  es alcoxi, y  $\text{R}^{7g}$ ,  $\text{R}^{7i}$  y  $\text{R}^{7j}$  son cada uno hidrógeno;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2'}$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{4a}$  y  $\text{R}^{4b}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  son cada uno hidrógeno;

$\text{R}^4$  es  $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, halógeno, o hidrógeno;

15  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^{5'}$  son cada uno hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanoiolo, aroilo, alcaroiolo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquilo carboniloxi, o arilo carboniloxi;

$\text{R}^6$  y  $\text{R}^{6'}$  son cada uno independientemente hidrógeno, metileno, ausente, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

20  $\text{R}^{7a}$ ,  $\text{R}^{7b}$ ,  $\text{R}^{7c}$ ,  $\text{R}^{7d}$ ,  $\text{R}^{7e}$ ,  $\text{R}^{7f}$ ,  $\text{R}^{7g}$ ,  $\text{R}^{7h}$ ,  $\text{R}^{7i}$ ,  $\text{R}^{7j}$  y  $\text{R}^{7k}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilo, arilo, arilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxilalquilo o arilcarboniloxi, o  $\text{R}^{7c}$  y  $\text{R}^{7d}$  o  $\text{R}^{7c}$  y  $\text{R}^{7f}$  se unen para formar un anillo;

$\text{R}^8$  es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

25  $\text{R}^9$  es hidrógeno, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, aminoalquilo, amido, arilalquenilo, arilalquinilo, tionitroso, o  $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{9c})_{0-1}\text{C}(\text{=Z}')\text{ZR}^{9a}$ ;

Z es  $\text{CR}^{9d}\text{R}^{9e}$ , S,  $\text{NR}^{9b}$  u O;

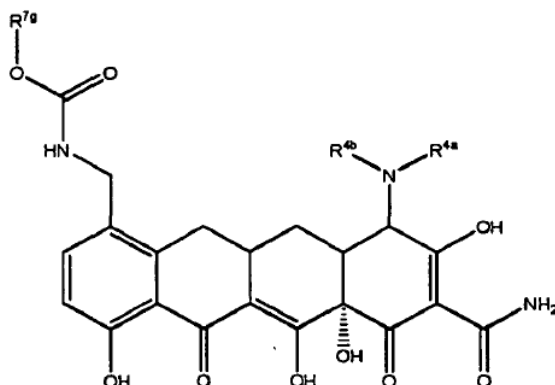
Z' es O, S, o  $\text{NR}^{9f}$ ;

30  $\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$ ,  $\text{R}^{9c}$ ,  $\text{R}^{9d}$ ,  $\text{R}^{9e}$  y  $\text{R}^{9f}$  son cada uno independientemente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, heteroaromático;

$\text{R}^{13}$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo; y

Y' e Y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfidrilo, amino, amido, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo, y las sales de estos farmacéuticamente aceptables;

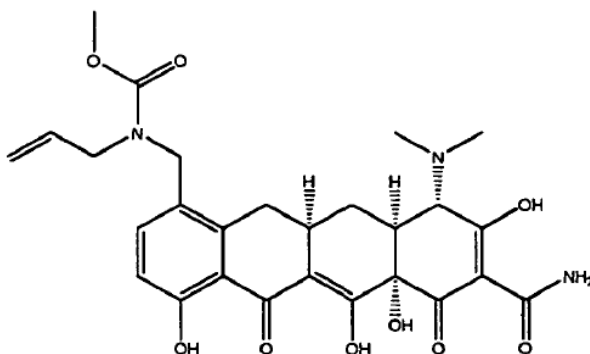
o



5

en donde  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno alquilo y  $R^{7g}$  es alquilcarboniloxialquilo, o una sal de este farmacéuticamente aceptable;

o



10 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la invención se refiere, al menos en parte, a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de tetraciclina, como se describe anteriormente o un compuesto enumerado en la Tabla 2, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 En otra modalidad adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a un compuesto de tetraciclina descrito anteriormente para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana, una infección viral, o una infección parasitaria.

#### Breve Descripción de los Dibujos

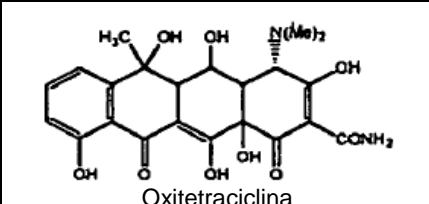
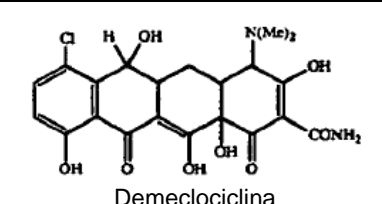
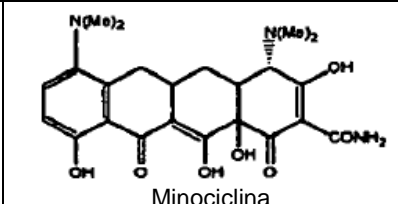
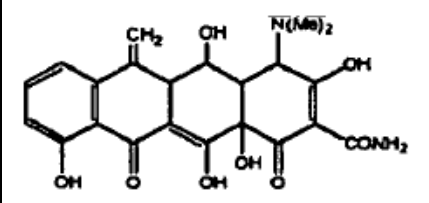
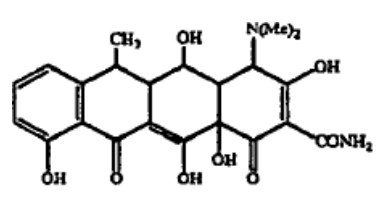
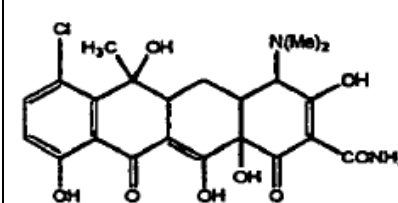
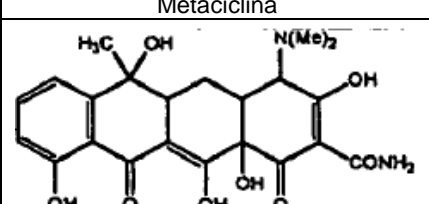
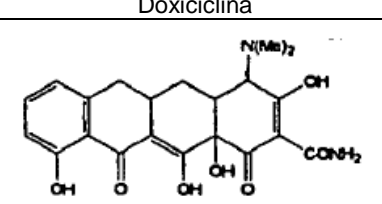
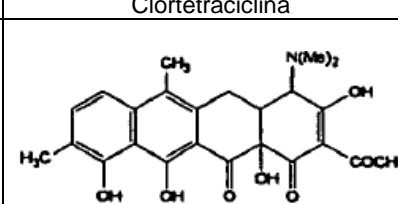
La Figura 1 es una comparación gráfica de la modulación de inflamación inducida con carragenina en el modelo de edema de pata de rata entre la minociclina y el compuesto P.

20 Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere, al menos en parte, a nuevos compuestos de tetraciclina sustituidos como se describe anteriormente. Estos compuestos de tetraciclina pueden ser utilizados para tratar numerosos compuestos de estados sensibles a la tetraciclina, tales como infecciones bacterianas, inflamación, y neoplasias, así como otras aplicaciones conocidas de los compuestos de minociclina y de tetraciclina en general, tales como bloqueo de la

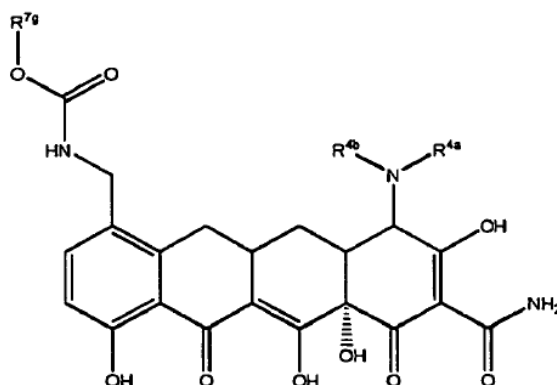
5 salida de la tetraciclina y la modulación de la expresión génica. El término "compuesto de tetraciclina" incluye muchos compuestos con una estructura de anillo similar a la tetraciclina. Los ejemplos de los compuestos de tetraciclina incluyen: clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, sanciclina, quelocardina, rolitetraciclina, limeciclina, apiciclina; clomociclina, guameciclina, megluciclina, mepilciclina, penimepiciclina, pipaciclina, etamociclina, penimociclina, etc. También se incluyen otros derivados y análogos que contienen una estructura de cuatro anillos similares (Véase Rogalski, " Chemical Modifications of Tetracyclines "). La Tabla 1 describe la tetraciclina y varios otros derivados de la tetraciclina conocidos.

Tabla 1

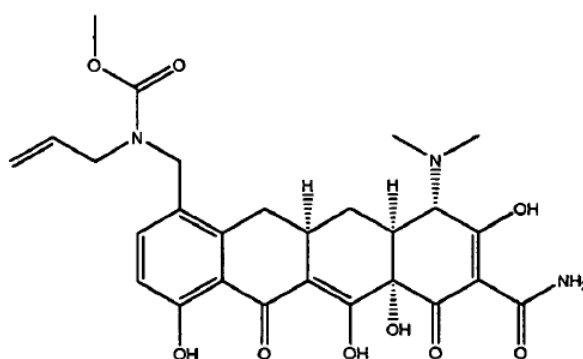
 Oxitetraciclina	 Demeclociclina	 Minociclina
 Metaciclina	 Doxiciclina	 Clortetraciclina
 Tetraciclina	 Sanciclina	 Quelocardina

10 Otros compuestos de tetraciclina que se pueden modificar utilizando los métodos de la invención incluyen 6-desmetil- 6-desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina; tetraciclino-pirazol; 7-cloro-4-desdimetilaminotetraciclina; 4-hidroxi-4-desdimetilaminotetraciclina; 12 $\alpha$ -desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina; 5-hidroxi-6 $\alpha$ -desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina; 4-desdimetilamino-12 $\alpha$ -desoxianhidrotetraciclina; 7-dimetilamino-6-desmetil-6-desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina; tetraciclinoitrilo; 4-oxo-4-desdimetilaminotetraciclina 4,6-hemicetal; 4-oxo-11a Cl-4-desdimetilaminotetraciclina-4,6-hemicetal; 5a,6-anhidro-4-hidrazon-4-desdimetilamino tetraciclina; 4-hidroxiimino-4-desdimetilamino tetraciclina; 4-hidroxiimino-4-desdimetilamino 5a,6-anhidrotetraciclina; 4-amino-4-desdimetilamino-5a, 6 anhidrotetraciclina; 4-metilamino-4-desdimetilamino tetraciclina; 4-hidrazono-11a-cloro-6-desoxi-6-desmetil-6-metileno-4-desdimetilamino tetraciclina; tetraciclina quaternary ammonium compuestos; anhidrotetraciclina betainas; 4-hidroxi-6-metil pretetramidas; 4-ceto tetraciclina; 5-ceto tetraciclina; 5a, 11a dehidro tetraciclina; 11a C1-6, 12 hemicetal tetraciclina; 11a C1-6-metileno tetraciclina; 6, 13 diol tetraciclina; 6-benciltiometileno tetraciclina; 7, 11a-dicloro-6-fluoro-metil-6-desoxi tetraciclina; 6-fluoro ( $\alpha$ )-6-desmetil-6-desoxi tetraciclina; 6-fluoro ( $\beta$ )-6-desmetil-6-desoxi tetraciclina; 6- $\alpha$  acetoxi-6-desmetil tetraciclina; 6- $\beta$  acetoxi-6-desmetil tetraciclina; 7, 13-epitiotetraciclina; oxitetraciclina; pirazoltetraciclina; 11a halógenos de tetraciclina; 12a formilo y otros ésteres de tetraciclina; 5, 12a ésteres de tetraciclina; 10, 12a diesteres de tetraciclina; isotetraciclina; 12-a-desoxianhidro tetraciclina; 6-desmetil-12a-desoxi-7-cloroanhidrotetraciclina; B-nortetraciclina; 7-metoxi-6-desmetil-6-desoxitetraciclina; 6-desmetil-6-desoxi-5a-epitetraciclina; 8-hidroxi-6-desmetil-6-desoxi tetraciclina; monardeno; cromociclina; 5a metil-6-desmetil-6-desoxi tetraciclina; 6-oxa tetraciclina, y 6 tia tetraciclina.

En una modalidad, la invención se refiere al compuesto de tetraciclina sustituido de Fórmula I, como se describe anteriormente o



en donde  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno alquilo y  $R^{7g}$  es alquilcarboniloxialquilo, o una sal de este farmacéuticamente aceptable;



5 o una sal de este farmacéuticamente aceptable

En una modalidad, X es  $CR^6R^6$ ,  $R^4$  es  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno alquilo, y  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno hidrógeno y  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son hidrógeno. En una modalidad adicional, E es  $OR^{7f}$ ,  $R^{7c}$  es hidrógeno, y  $R^{7f}$  es alquilo (*por ejemplo*, metilo, etilo o t-butilo) o alilo.

10 En otra modalidad,  $R^{7c}$  es alquilo (*por ejemplo*, metilo o etilo) y  $R^{7f}$  es alquilo (*por ejemplo*, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo), el cual puede ser sustituido con un halógeno (*por ejemplo*, flúor).

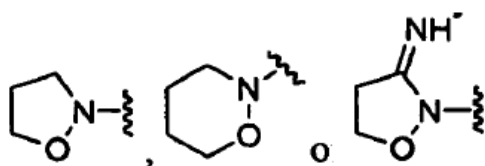
En incluso otra modalidad,  $R^{7c}$  y  $R^{7f}$  están ligados para unirse a un anillo.

En una modalidad, E es  $NR^{7d}R^{7e}$ ,  $R^{7c}$  es alquilo (*por ejemplo*, etilo),  $R^{7d}$  es hidrógeno y  $R^{7e}$  es alquilo (*por ejemplo*, etilo).

15 En una modalidad adicional, E es  $CH_2C(=W)WR^{7g}$ ,  $R^{7c}$  es alquilo (*por ejemplo*, metilo), W es  $CR^{7i}R^{7i}$  y  $R^{7g}$ ,  $R^{7i}$  y  $R^{7i}$  son cada uno hidrógeno. En una modalidad adicional,  $W^i$  es  $NR^{7h}$  y  $R^{7h}$  es alcoxi (*por ejemplo*, etoxi).

20 En una modalidad, X es  $CR^6R^6$ ,  $R^4$  es  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno alquilo (*por ejemplo*, metilo);  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno hidrógeno; E es  $OR^{7f}$ ;  $R^{7f}$  es alilo (*por ejemplo*,  $CH_2=CHCH_2-$ ) o alquilo (*por ejemplo*, etilo; isopropilo; t-butilo; alquilo sustituido con un alcoxi (*por ejemplo*, metoxietilo); alquilo sustituido con un halógeno (*por ejemplo*, alquilo sustituido con un flúor, por ejemplo,  $FCH_2CH_2-$ ;  $F_2CHCH_2-$ ;  $CF_3CH_2-$  o  $CF_2H-$ ); alquilcarbonilalquilo (*por ejemplo*,  $CH_3CO(CH_2)_n-$ , en el cual n es un número entero de 0-6, por ejemplo 1); alcóxicarbonilalquilo (*por ejemplo*,  $CH_3OCO(CH_2)_m-$ , en el cual m es un número entero de 0-6, por ejemplo 1) o carboxilatoalquilo ( $HOOC(CH_2)_q-$ , en el cual q es un número entero de 0-6, por ejemplo 1).

25 En una modalidad, X es  $CR^6R^6$ ,  $R^4$  es  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno alquilo (*por ejemplo*, metilo);  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno hidrógeno; E es  $OR^{7f}$  y  $R^{7c}$  y  $R^{7f}$  están ligados para unirse a un anillo, por ejemplo, un anillo de 5- o 6-miembros (*por ejemplo*,

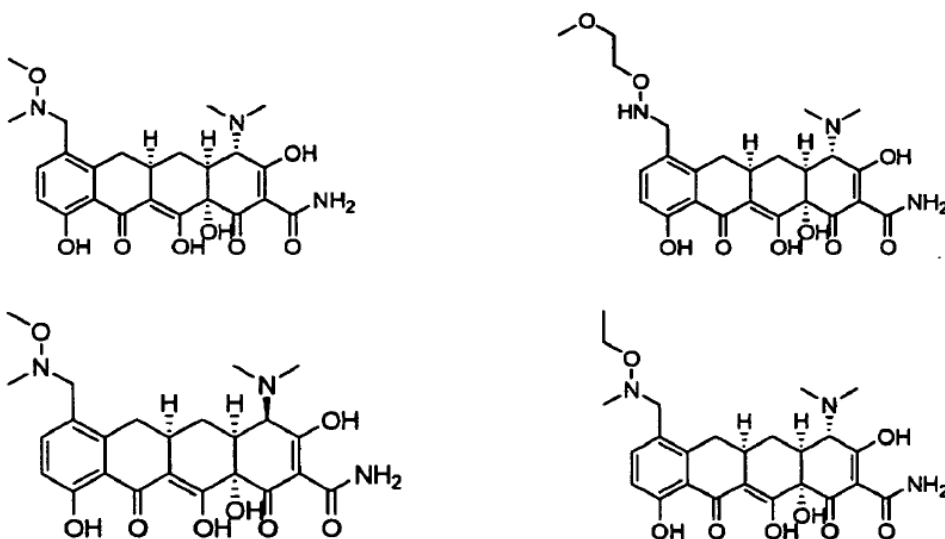


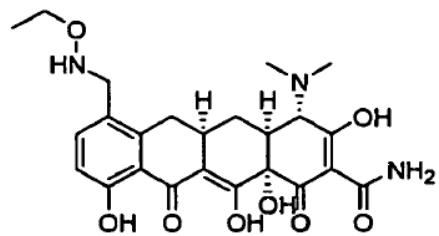
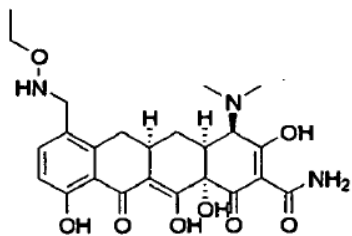
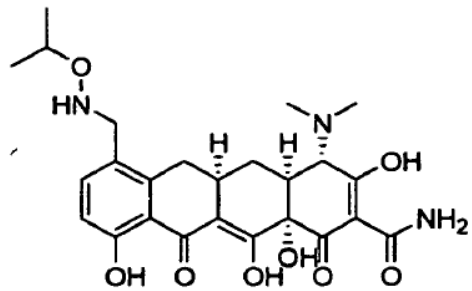
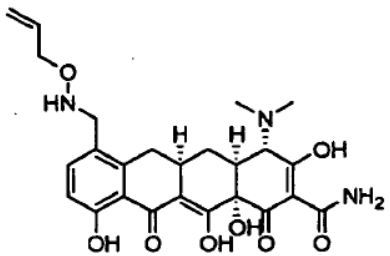
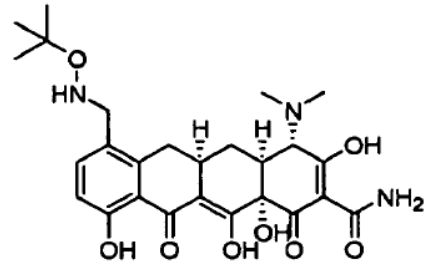
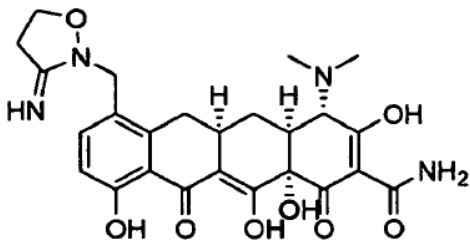
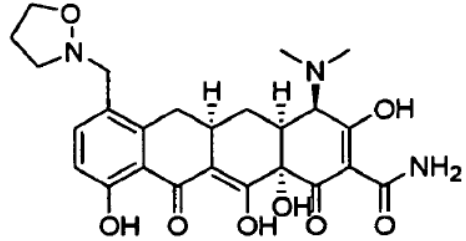
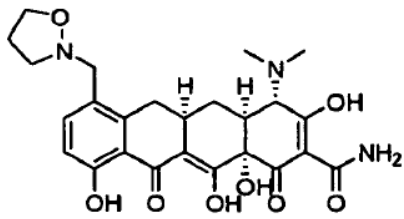
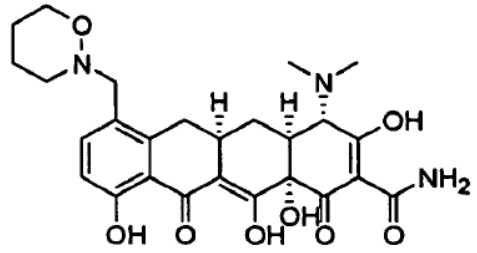
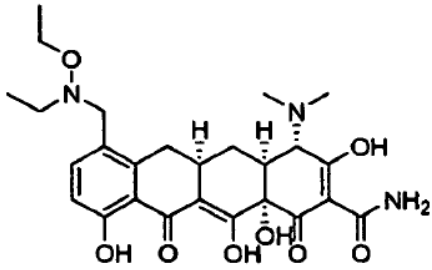
En otra modalidad, X es CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>4</sup> es NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno alquilo (*por ejemplo*, metilo); R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno hidrógeno; E es OR<sup>7i</sup>, R<sup>7c</sup> y R<sup>7i</sup> pueden ser cada uno independientemente alquilo (*por ejemplo*, metilo o etilo).

- 5 En incluso otra modalidad, X es CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>4</sup> es NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno alquilo (*por ejemplo*, metilo); R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno hidrógeno; E es NR<sup>7d</sup>R<sup>7e</sup>, R<sup>7c</sup> es alquilo (*por ejemplo*, etilo); R<sup>7d</sup> es hidrógeno y R<sup>7e</sup> es alquilo (*por ejemplo*, etilo).

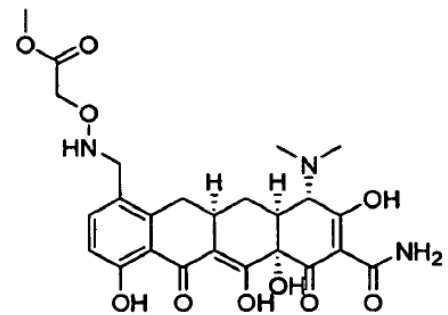
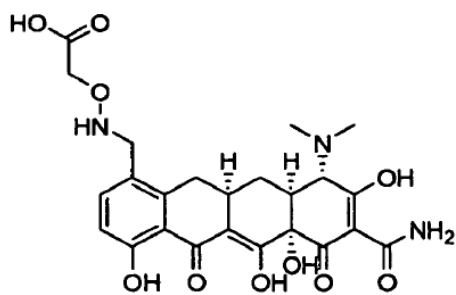
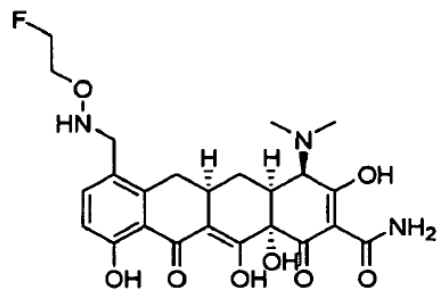
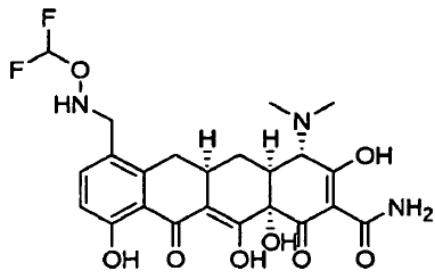
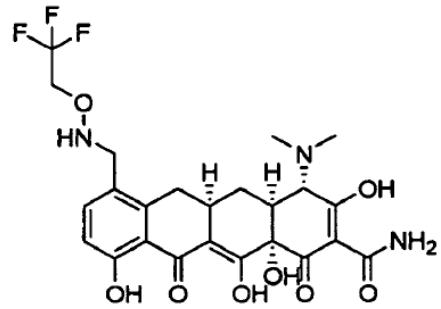
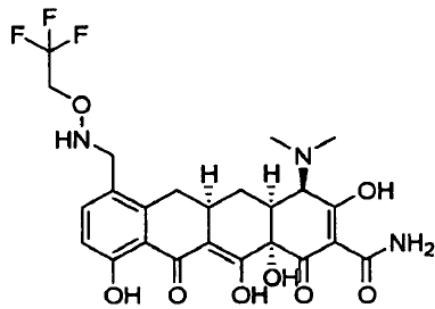
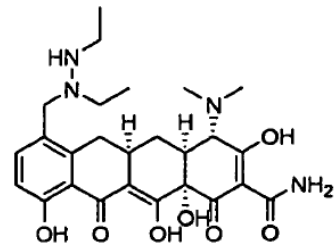
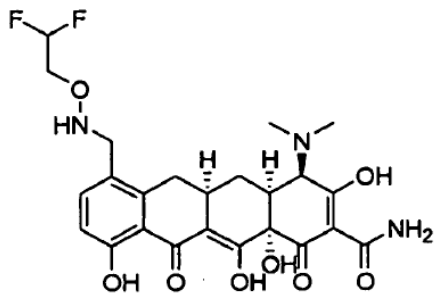
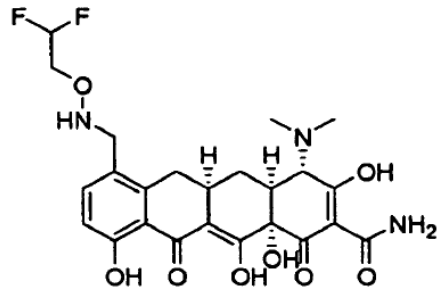
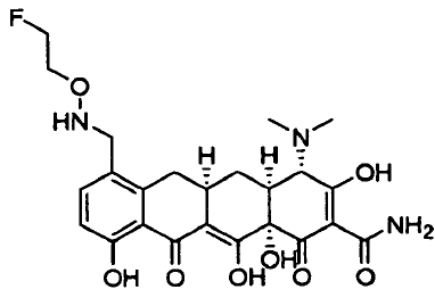
- 10 En una modalidad adicional, En una modalidad, X es CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>4</sup> es NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno alquilo (*por ejemplo*, metilo); R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno hidrógeno; E es -C(=W')WR<sup>7g</sup>; W y W' son cada uno oxígeno; R<sup>7g</sup> es alquilcarboniloxialquilo (*por ejemplo*, R<sup>7ga</sup>R<sup>7gb</sup>R<sup>7gc</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> en el cual r es un número entero entre 1 y 5 y R<sup>7ga</sup>R<sup>7gb</sup>R<sup>7gc</sup> son cada uno independientemente alquilo o hidrógeno). En una modalidad, en donde R<sup>7ga</sup>R<sup>7gb</sup>R<sup>7gc</sup> son cada uno alquilo (*por ejemplo*, metilo); r es 1 y R<sup>7c</sup> es hidrógeno o alquilo (*por ejemplo*, cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo).

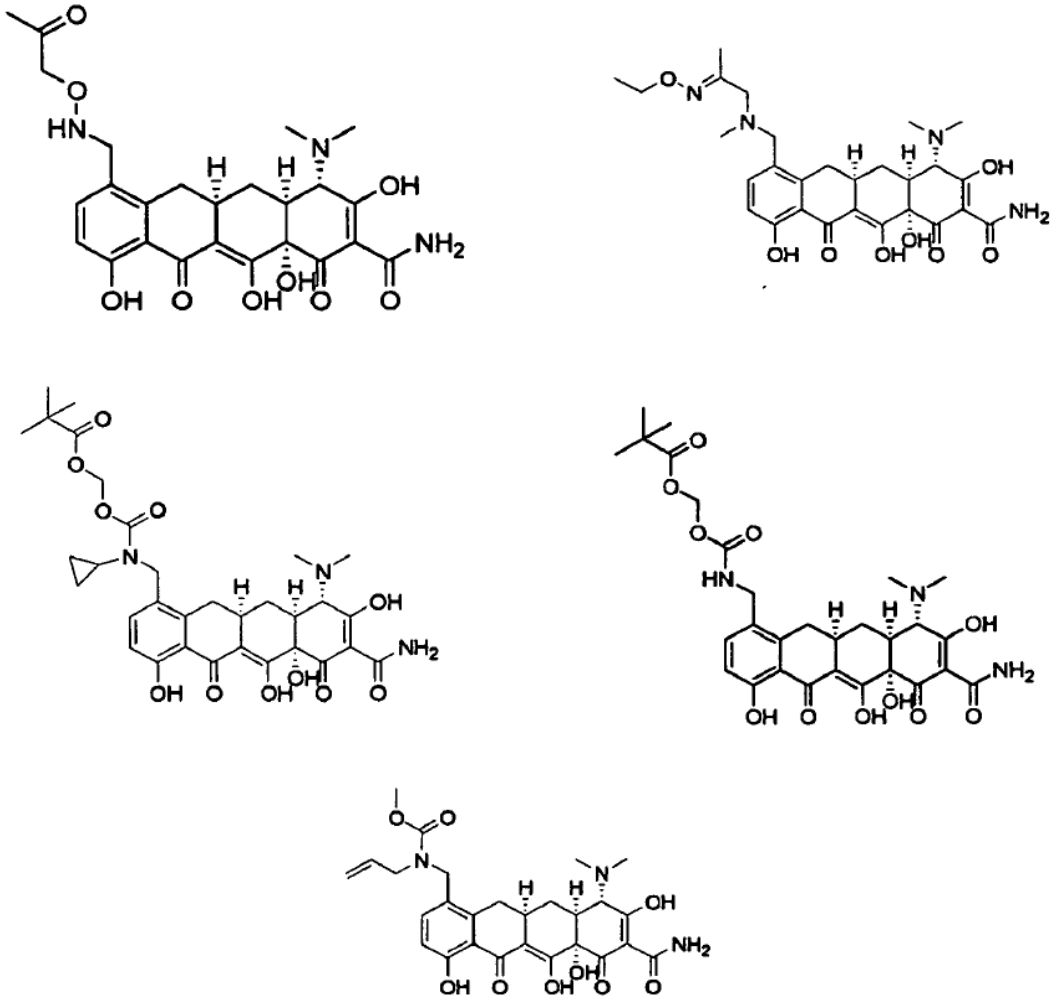
Los ejemplos de los compuestos de tetraciclina sustituida de la Fórmula (I) incluyen:









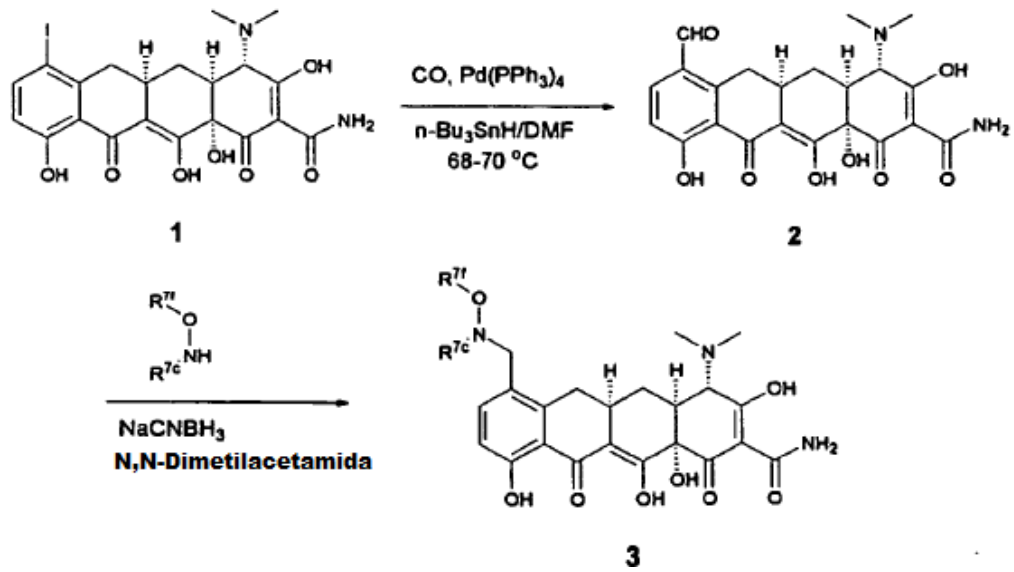


y las sales de estos farmacéuticamente aceptables.

Métodos para sintetizar los Compuestos de Tetraciclina de la Invención

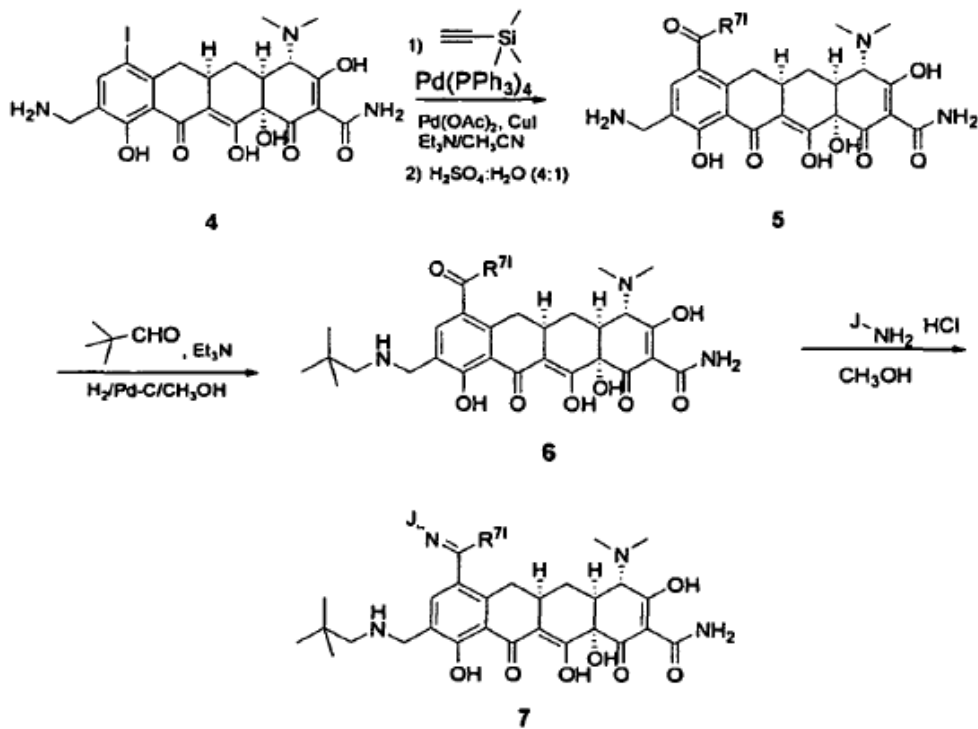
- 5 Los compuestos de tetraciclina sustituida de la invención se pueden sintetizar, utilizando los métodos descritos en los siguientes esquemas y por medio del uso de técnicas reconocidas del oficio. Todos los nuevos compuestos de tetraciclina sustituida descritos en este documento se incluyen en la invención como compuestos.

10 En el Esquema 1, se muestra un esquema de síntesis general para sintetizar las tetraciclinas 7-sustituidas 7-sustituidas. Se realiza un acoplamiento catalizado con paladio de una yodosanciclina (1) para formar un intermedio de aldehído 7-sustituido (2). El intermedio de aldehído se reduce en la presencia de una hidroxilamina para proporcionar el producto deseado (3). Los compuestos P, Y, U, DR y DS se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 1.



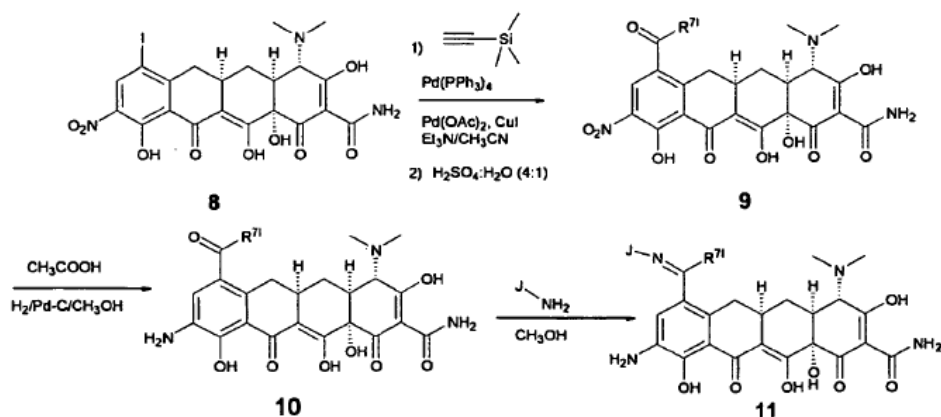
**Esquema 1**

5 Los compuestos de tetraciclina 7- y 9-sustituída se pueden sintetizar por medio de la reacción del derivado 7-yodo-9-aminoalquilo sanciclina (4) con trimetilsilil acetileno en la presencia de un catalizador de paladio para producir un intermedio alquínilo 7-sustituído. La posterior hidrólisis ácida produce el intermedio 7-acilo (5). La derivatización adicional de la posición 9 se puede lograr mediante la alquilación reductiva del grupo amino con t-butilo aldehído, hidrógeno y paladio sobre carbón para formar el compuesto 6, que luego se puede hacer reaccionar con una hidroxilamina primaria para formar la oxima 7.



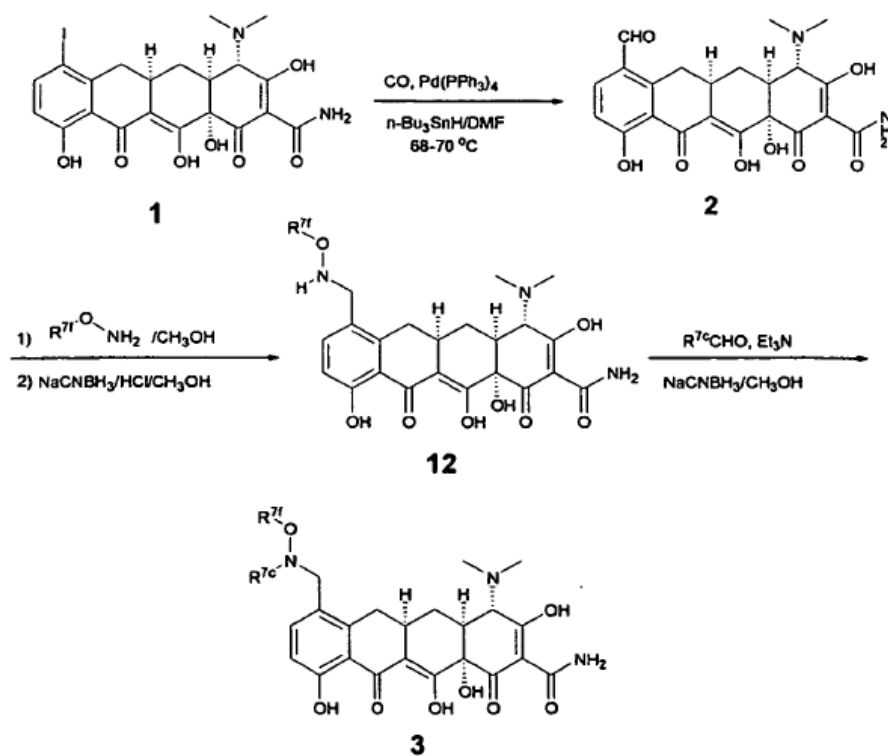
**Esquema 2**

Los compuestos de tetraciclina 7- y 9-sustituidas también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3. A partir de un derivado de sanciclina 7-yodo-9-nitro sustituida (**8**), un acoplamiento de Hiyama seguido por medio de la hidrólisis ácida produce un intermedio 7-acilo-9-nitro (**9**). La fracción nitro luego se puede reducir al grupo amino por medio de gas de hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio (**10**). La reacción del grupo acilo con una hidroxilamina primaria provee el producto **11**.



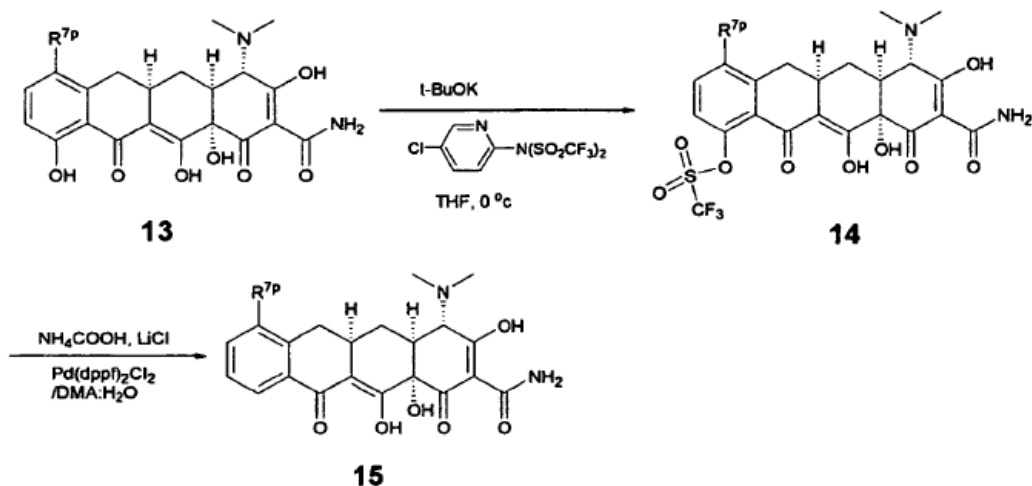
Esquema 3

El Esquema 4, también provee un método para sintetizar las tetraciclinas 7-sustituidas. Como se describe anteriormente, se realiza una carbonilación catalizada con paladio de una yodosanciclina (**1**) para formar un intermedio de aldehído 7-sustituido (**2**). El intermedio de aldehído se reduce en la presencia de una hidroxilamina para proporcionar el compuesto **12**, el cual, a continuación se puede hacer reaccionar con formaldehído y trietilamina, seguido por medio de la reducción para proporcionar el producto deseado (**3**). Los compuestos AA, AM, AB, AE, AF, AG, DV, DW, DX, DY, DZ, EA, EB, EC, ED, EE, EF, EG y EH se pueden sintetizar como se ilustra en el Esquema 4.



Esquema 4

El Esquema 5, detalla la síntesis de las tetraciclinas sustituidas con hidroxilo en la posición 10. Un compuesto de tetraciclina 7-sustituido se puede hacer reaccionar con N-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) para formar un intermedio trifluorometano sustituido (14), que luego se puede hacer reaccionar con formiato de amonio en la presencia de un catalizador de paladio para formar el producto deseado (15).

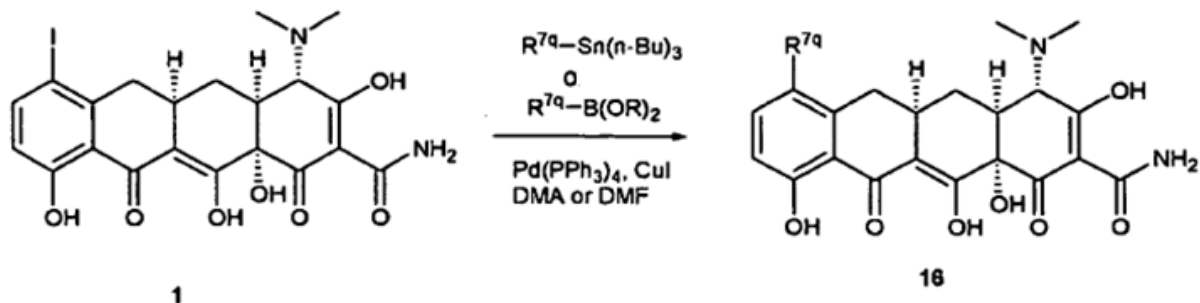


5

### Esquema 5

El Esquema 6 describe la síntesis general de las tetraciclinas 7-sustituidas. Un derivado 7-yodo sanciclina (1) puede someterse a un acoplamiento de Stille o un acoplamiento de Suzuki por medio de la reacción con un derivado alquilo de estaño o un derivado de ácido borónico en la presencia de un catalizador de paladio para formar el producto deseado (16).

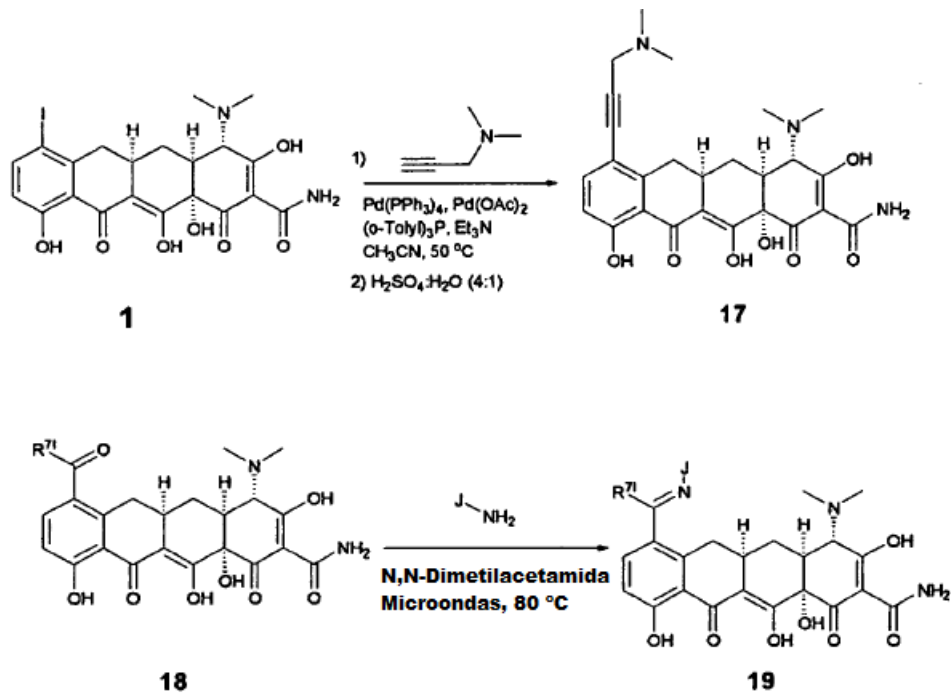
10



### Esquema 6

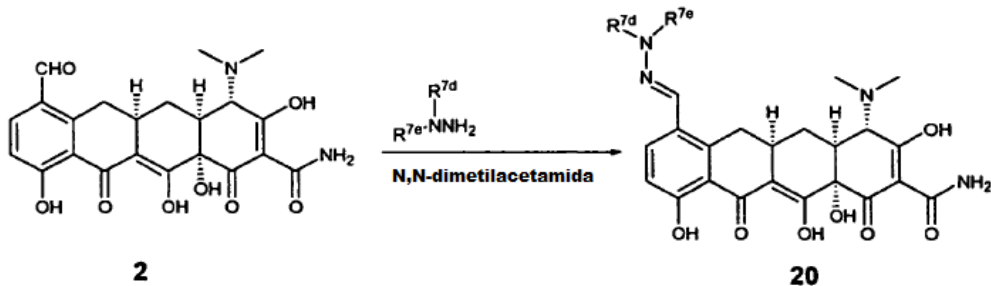
Los derivados de oxima 7-sustituidos también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 7. Un derivado 7-yodo sanciclina (1) se puede hacer reaccionar con un sustituido alquino en la presencia de paladio para sintetizar el derivado alquilino 17. El compuesto 17 se puede convertir al compuesto acilo sustituido 18 por medio de cualquier técnica conocida en el oficio. El producto de oxima deseado 19 se puede obtener mediante la reacción de la fracción acilo con una hidroxilamina primaria.

15



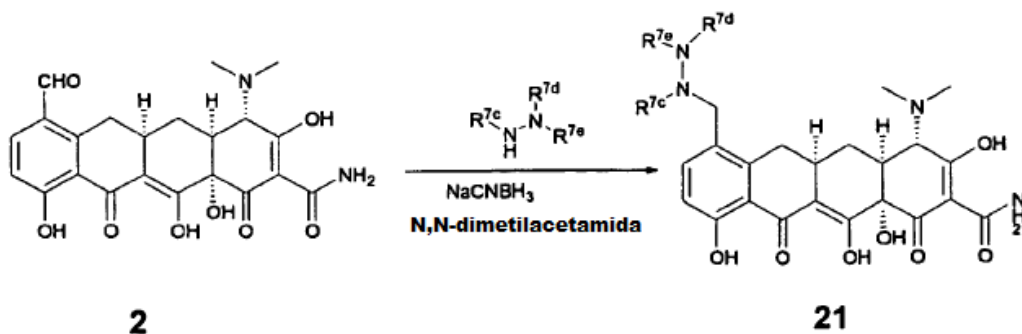
Esquema 7

El Esquema 8 es un esquema de síntesis general que muestra la síntesis de los compuestos hidrazona 7-sustituida. Un derivado de aldehído tetraciclina 7- sustituida, preparada como se describe anteriormente en el Esquema 4, se combina con una hidrazona primaria para formar el producto deseado **20**.



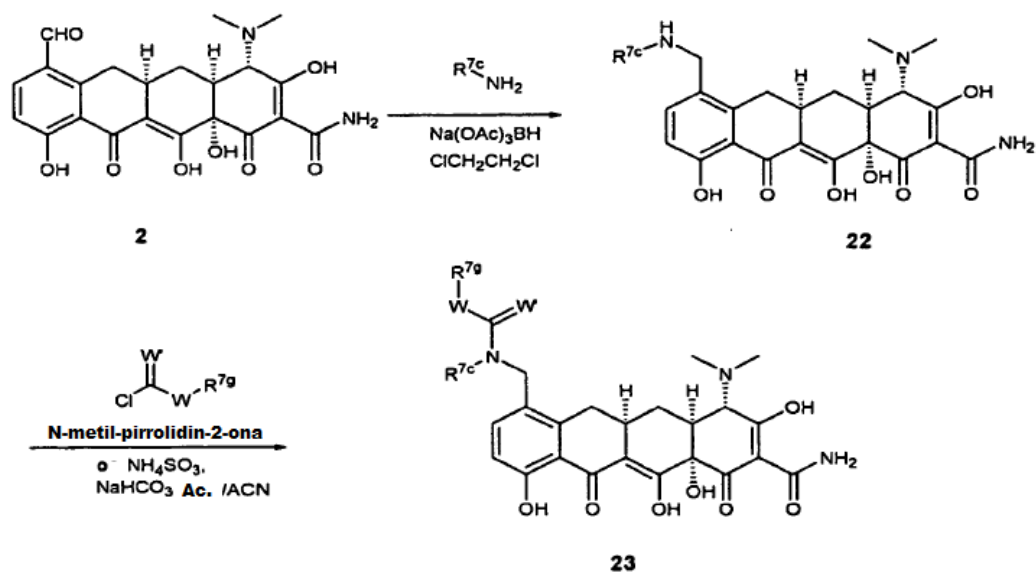
Esquema 8

Las hidrazinas 7-sustituidas también pueden ser sintetizadas como se muestra en el Esquema 9. Iniciando con el compuesto **2**, sintetizado como se describe anteriormente en el Esquema 4, se puede hacer reaccionar con una hidrazina secundaria en la presencia de un agente reductor para formar el compuesto **21**. El compuesto **Z** se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 9.



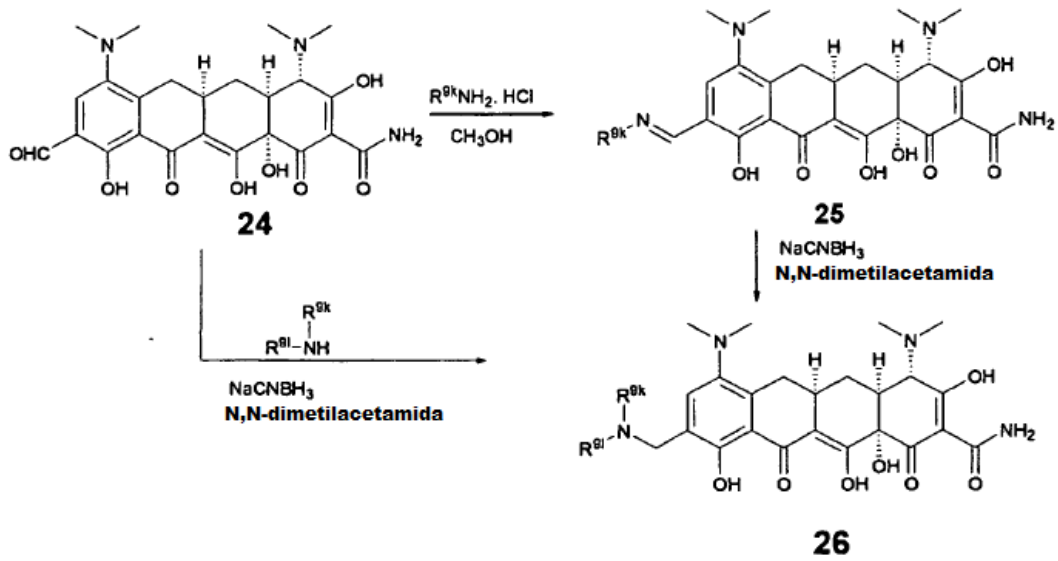
Esquema 9

5 El Esquema 10 además describe un método de síntesis de un compuesto de tetraciclina aminoalquilo 7-sustituida. El compuesto **2** se hace reaccionar con una amina primaria en la presencia de un agente reductor para formar el intermedio de amina secundaria (**22**), el cual a continuación se mezcla con un cloruro ácido para formar el compuesto **23**. Los compuestos F, CV y CW se pueden sintetizar como se ilustra en el Esquema 10.



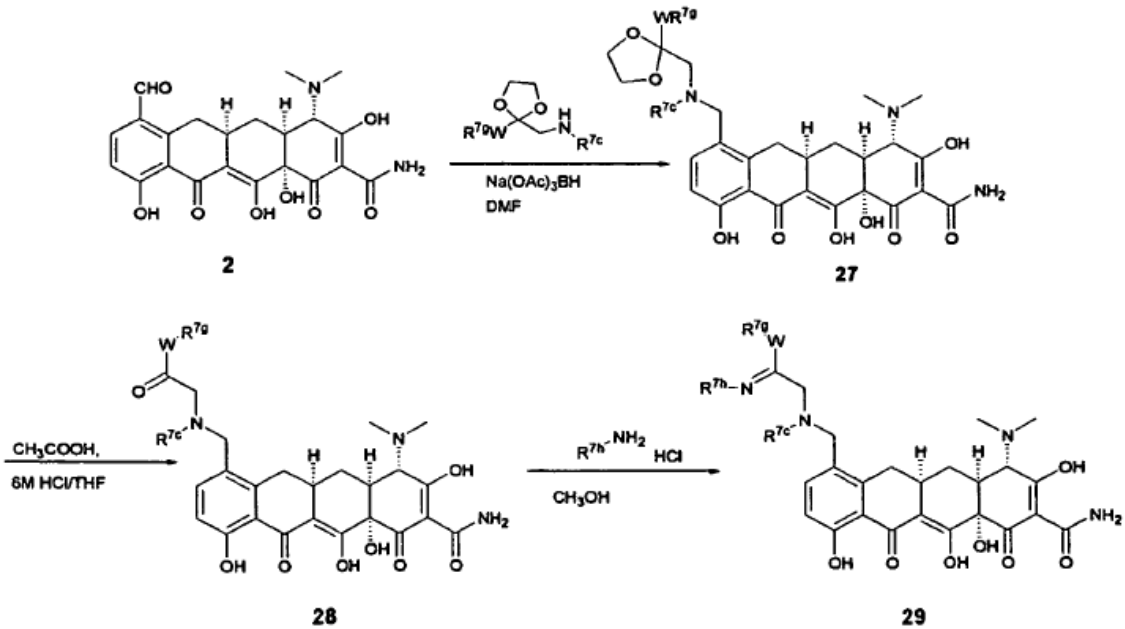
Esquema 10

10 El Esquema 11 describe un método general de preparación de los compuestos de tetraciclina sustituidas aminoalquilo 9-sustituidas. El compuesto **24** se puede hacer reaccionar directamente con una amina secundaria para formar los compuestos similares a **26**. Alternativamente, el compuesto **24** se puede mezclar con una amina primaria para producir la imina sustituida **25**, la cual además puede ser reducida para producir el compuesto aminoalquilo **26**.



Esquema 11

5 La tetraciclina 7-sustituída también se puede preparar como se muestra en el Esquema 12. Iniciando otra vez con el compuesto **2**, la alquilación reductiva con una dioxalanil amina secundaria produce el intermedio **27**. Posteriormente la exposición del **27** a condiciones ácidas retira el grupo protector para formar el intermedio **28**, el cual a continuación se puede hacer reaccionar con una amina primaria para formar el producto **29**. El compuesto AL se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 12.

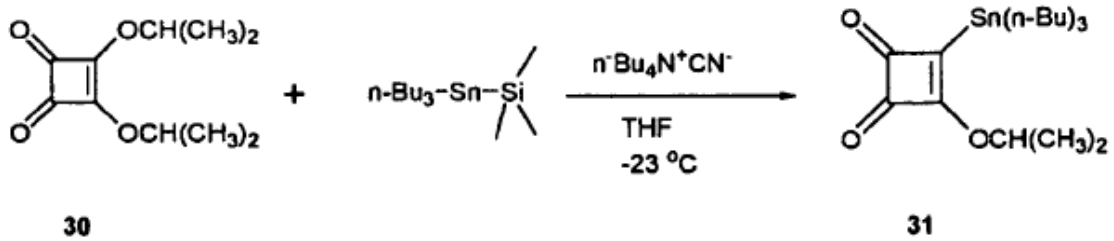


Esquema 12

10

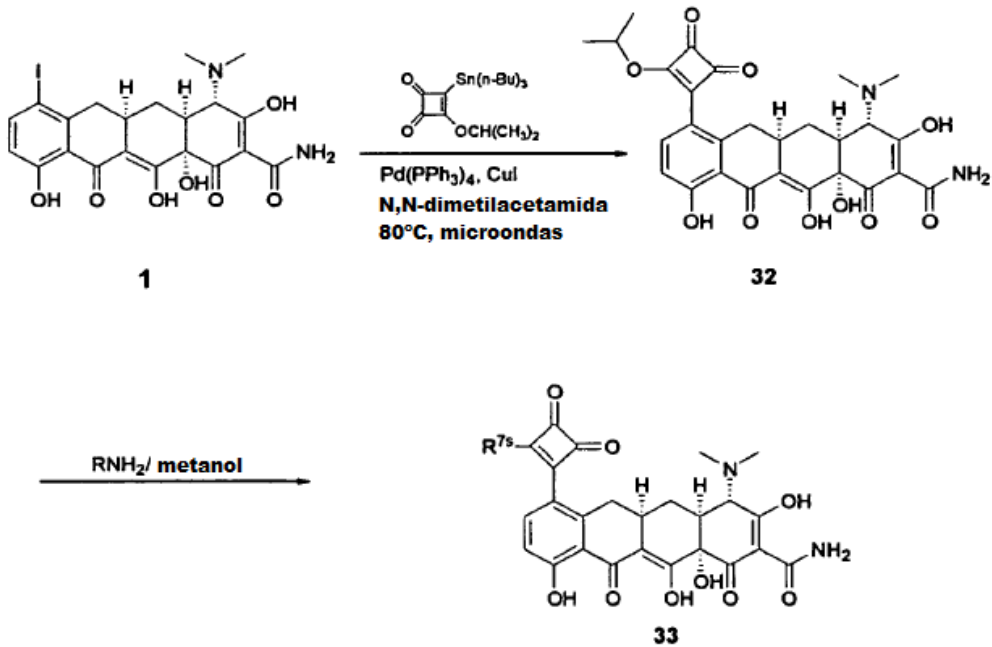
Los esquemas 13 y 14 ilustran la síntesis general de los compuestos de tetraciclina 7-sustituídos ciclobuteno. A partir de **30**, el reactivo de estaño **31** se sintetiza por medio de la reacción **30** con un derivado de alquilo estaño trimetilsilil sustituido.





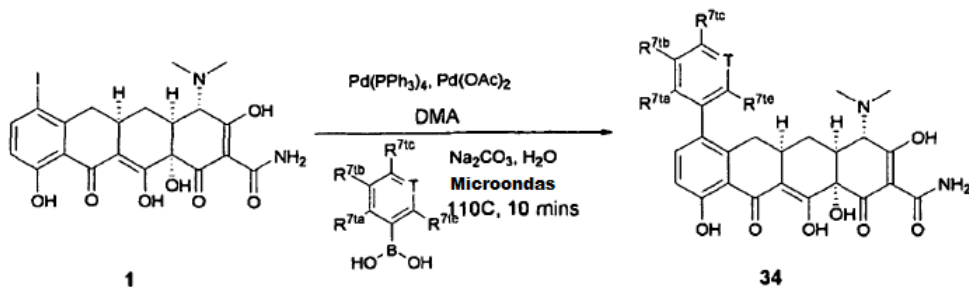
### Esquema 13

5 A continuación, el Esquema 14 muestra la síntesis de los compuestos de tetraciclina 7-sustituidas ciclobutenodiona, por medio de la reacción de bloque de construcción **31** con sanciclina 7-yodo sustituida (**1**) en una reacción de acoplamiento de Stille para formar **32**. La sustitución amino del producto **33** se logra por medio de la reacción **32** con una amina primaria en metanol.



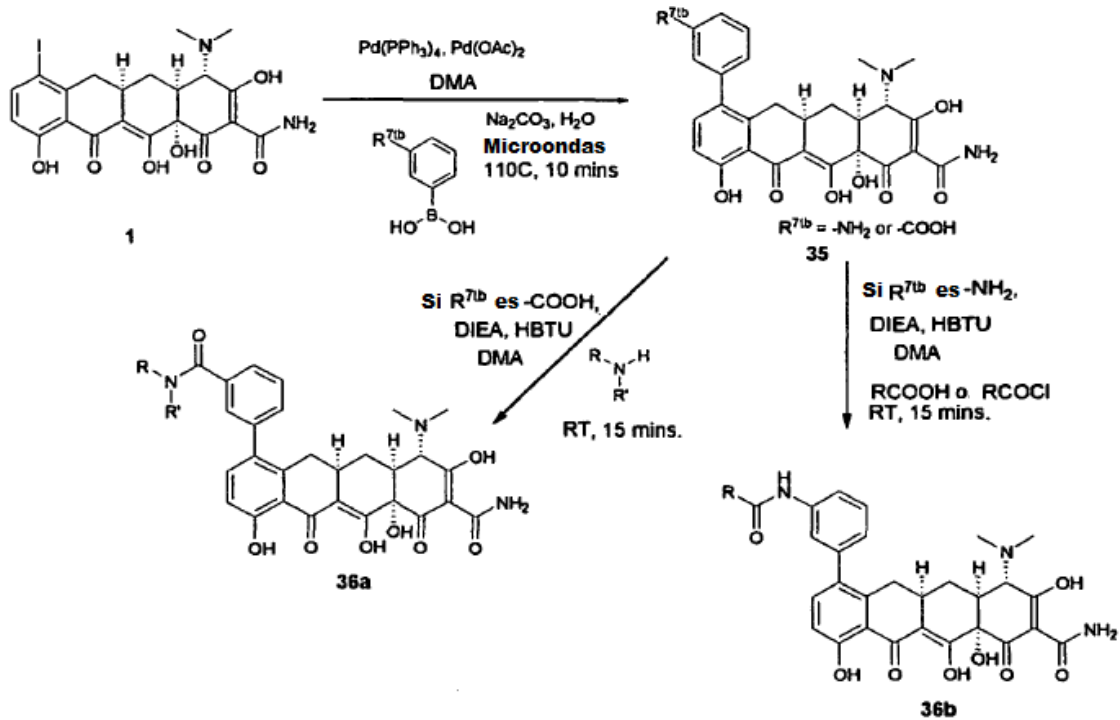
### Esquema 14

10 El Esquema 15 describe generalmente la síntesis de compuestos de tetraciclina 7-sustituidas aromáticos sustituidos. A partir de **1** y realizando una reacción de acoplamiento de Suzuki en la presencia de un ácido borónico y un catalizador de paladio, se forman los compuestos de fórmula general **34**.



### Esquema 15

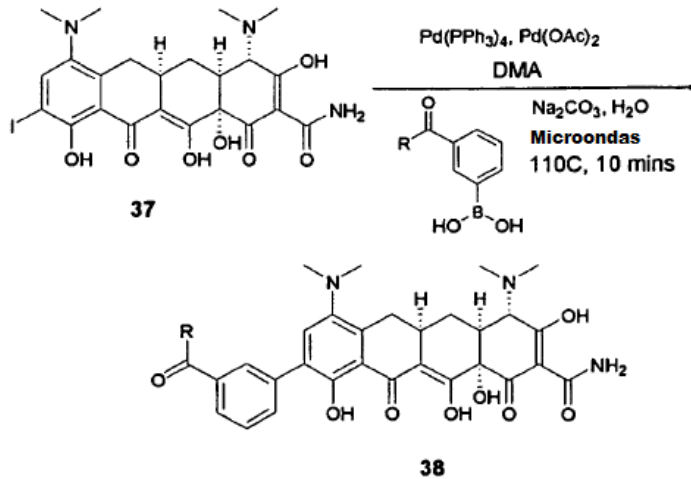
5 El Esquema 16, también describe la síntesis de compuestos de tetraciclina 7-sustituidas aromáticos sustituidos. Una vez más, a partir de sanciclina 7-yodo sustituida (**1**), se realiza una reacción de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico en la presencia de un catalizador de paladio para proporcionar el intermedio **35** en el cual  $R^{7tb}$  es cualquiera una amina o un ácido carboxílico. Si  $R^{7tb}$  es una fracción de ácido carboxílico, un acoplamiento con una amina secundaria en la presencia de base y un reactivo de acoplamiento típico para formar las tetraciclinas 7-sustituidas similares a **36a**. Si  $R^{7tb}$  es una fracción amina, un acoplamiento con un cloruro ácido o ácido carboxílico en la presencia de una base y un reactivo de acoplamiento típico para formar las tetraciclinas 7-sustituidas similares a **36b**.



10

## Esquema 16

El Esquema 17 describe un método para sintetizar compuestos de tetraciclina 9-sustituidas aromáticos sustituidos. Un derivado de 9- yodo tetraciclina se hace reaccionar con las condiciones de Suzuki por medio de la mezcla con un ácido borónico en la presencia del catalizador de paladio apropiado, para proporcionar los compuestos similares al compuesto **38**.

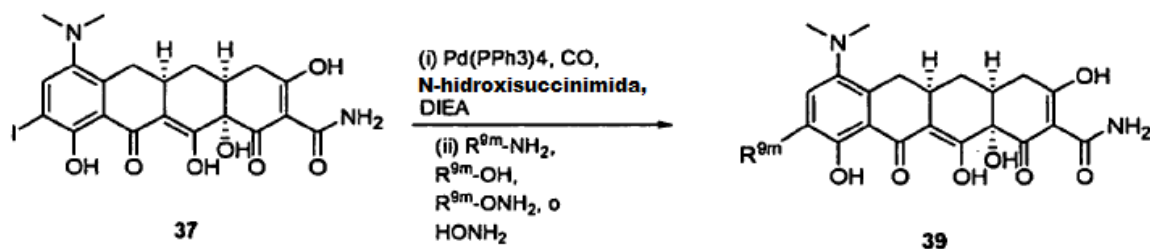


15

## Esquema 17

El Esquema 18 también describe un método para sintetizar los compuestos de tetraciclina 9-sustituidas por medio de la reacción de **37** con un catalizador de paladio y monóxido de carbono en la presencia de N-hidroxisuccinimida para generar un intermedio de éster activado. La reacción de este intermedio con compuestos nucleofílicos tales como alcoholes, hidroxilaminas o aminas produce el éster deseado, ácido hidroxámico o amida, respectivamente, similar a **39**.

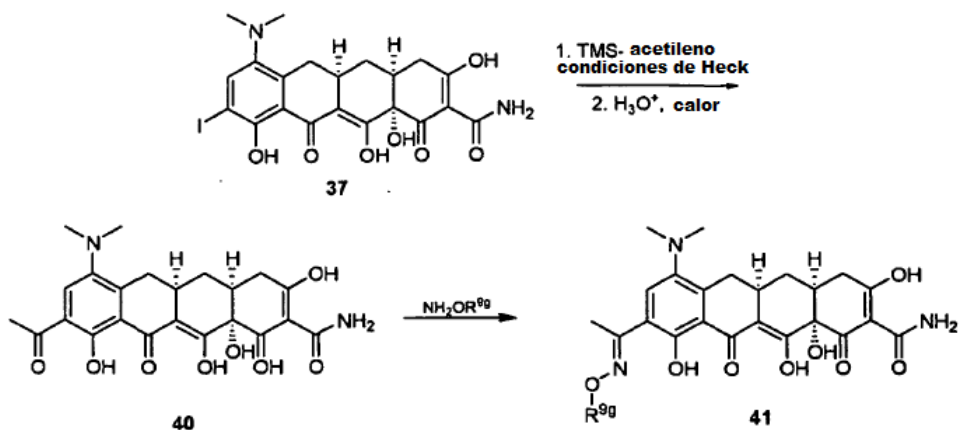
5



Esquema 18

Los compuestos de tetraciclina oxima 9-sustituida, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 19. Un derivado de tetraciclina 9-yodo sustituida se somete a las condiciones de Heck para formar un alquino intermedio que se convierte a **40** por medio de hidrólisis ácida. El intermedio **40** posteriormente se hace reaccionar con una apropiada hidroxilamina para producir el producto deseado **41**.

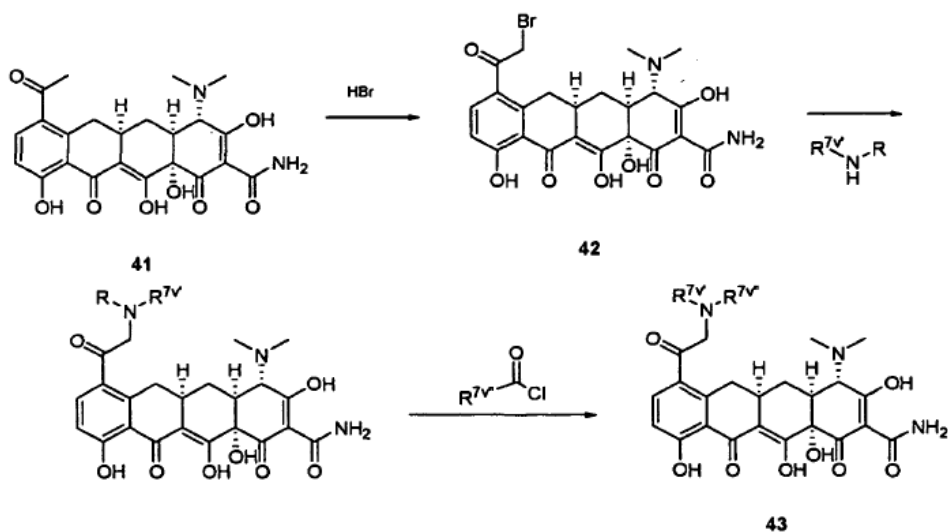
10



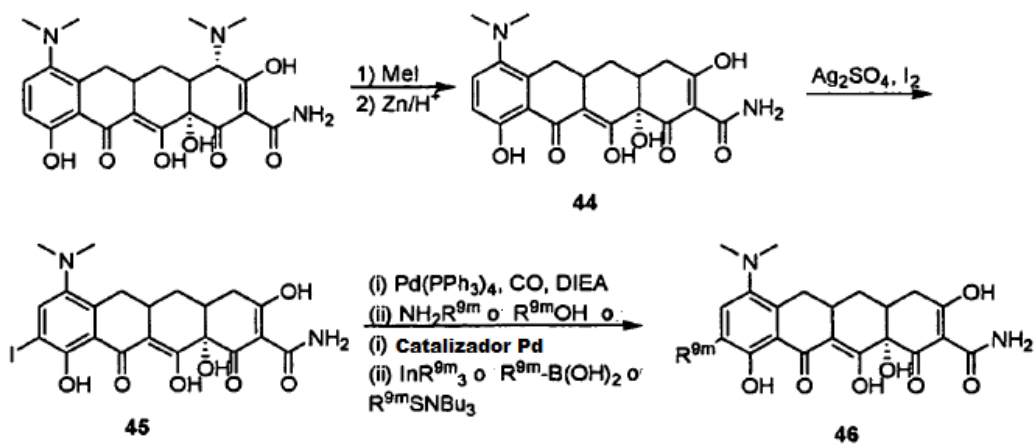
Esquema 19

Como se muestra en el Esquema 20, los compuestos de tetraciclina 7-sustituida, también se pueden preparar por medio de la reacción del intermedio acilo **41** con bromuro de hidrógeno para formar la tetraciclina  $\alpha$ -bromocetona sustituida **42**. Por medio de la reacción de la tetraciclina brominada con una amina secundaria, seguido por medio de la exposición a un cloruro ácido, se puede formar el producto deseado **43**.

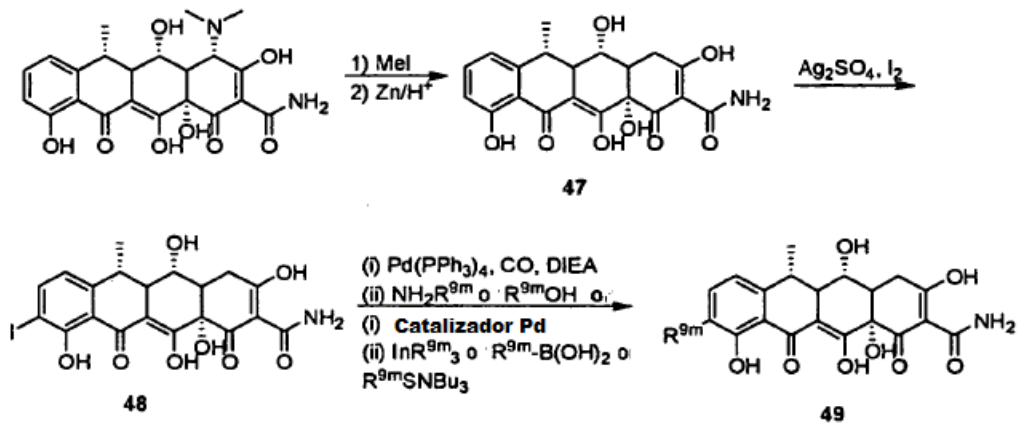
15



5 Como se muestra en el Esquema 21, los compuestos de tetraciclina 9-sustituida-4-desdimetilamino, se pueden sintetizar a partir de minociclina, que se expone a las condiciones de desdimetilamino de metil yoduro y zinc para formar la 4-desdimetilsanciclina **44**. El intermedio **44** es halogenado en la posición 9 para formar el intermedio **45**, y bajo la exposición de **45** a las condiciones apropiadas de paladio, se forman compuestos similares a **46**.

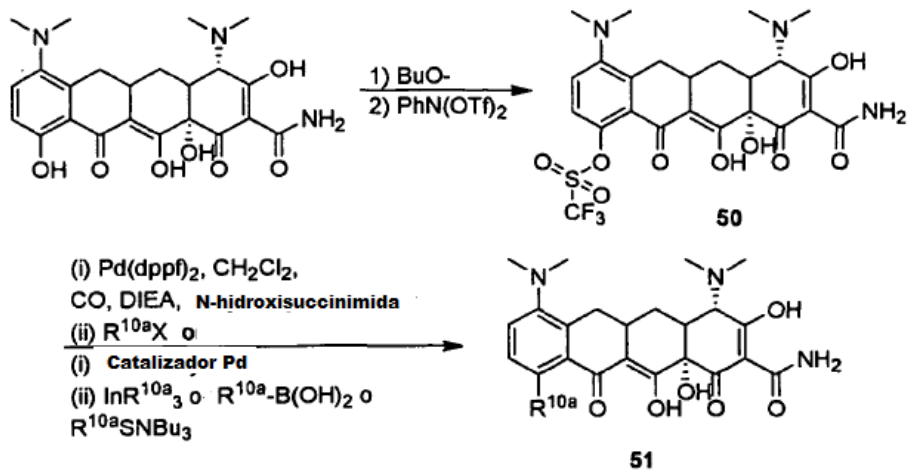


10 Como se muestra en el Esquema 22, compuestos de doxiciclina-4-desdimetilamino 9-sustituidas se pueden sintetizar a partir de la doxiciclina, que se expone a las condiciones de desdimetilamino de metil yoduro y zinc para formar la 4-desdimetildoxiciclina **47**. El intermedio **47** es halogenado en la posición 9 para formar el intermedio **48**, y con la exposición de **48** a las condiciones apropiadas de paladio, se forman los compuestos similares a **49**.



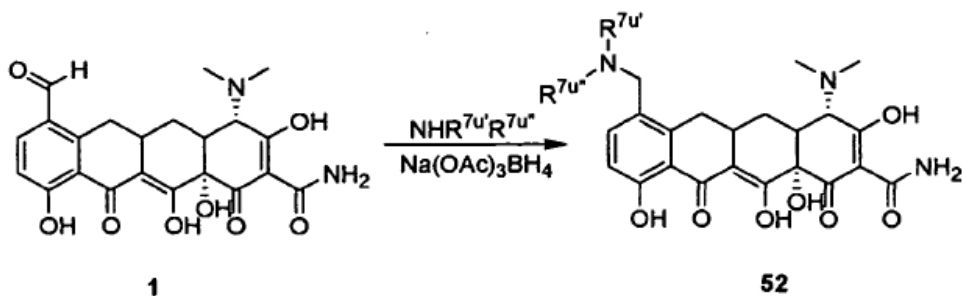
**Esquema 22**

5 El Esquema 23 ilustra la síntesis de los compuestos de tetraciclina 10-sustituída. Iniciando con la minociclina, el hidróxido de la posición 10 es desprotonado en la presencia de una base fuerte, seguido por la adición de triflato para formar el intermedio **50**, que luego experimenta cualquiera de las condiciones de Stille o de Suzuki o las condiciones de carbonilación para formar los compuestos similares a los compuestos 10-sustituídos **51**.



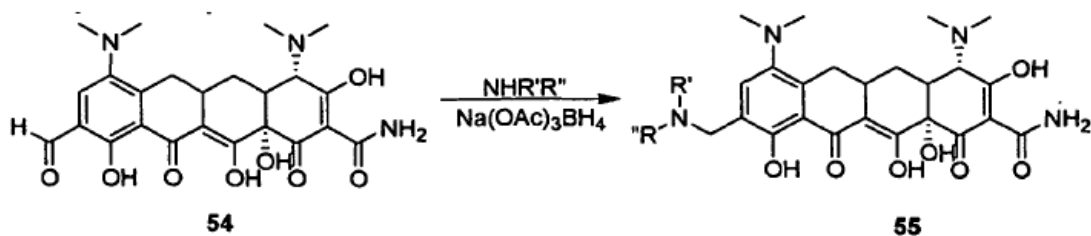
**Esquema 23**

10 El Esquema 24 ilustra la síntesis de los compuestos de tetraciclina 7-aminometil sustituida. El compuesto **1** se expone a una amina secundaria en la presencia de un agente reductor para formar los compuestos similares a **52**.



**Esquema 24**

El Esquema 25 provee un método para sintetizar los compuestos de tetraciclina 9-aminometil sustituidas. El compuesto 9-formilo sustituido **54** se hace reaccionar con una amina secundaria en la presencia de un agente reductor para proporcionar los compuestos de tetraciclina 9-aminometil sustituidas **55**.

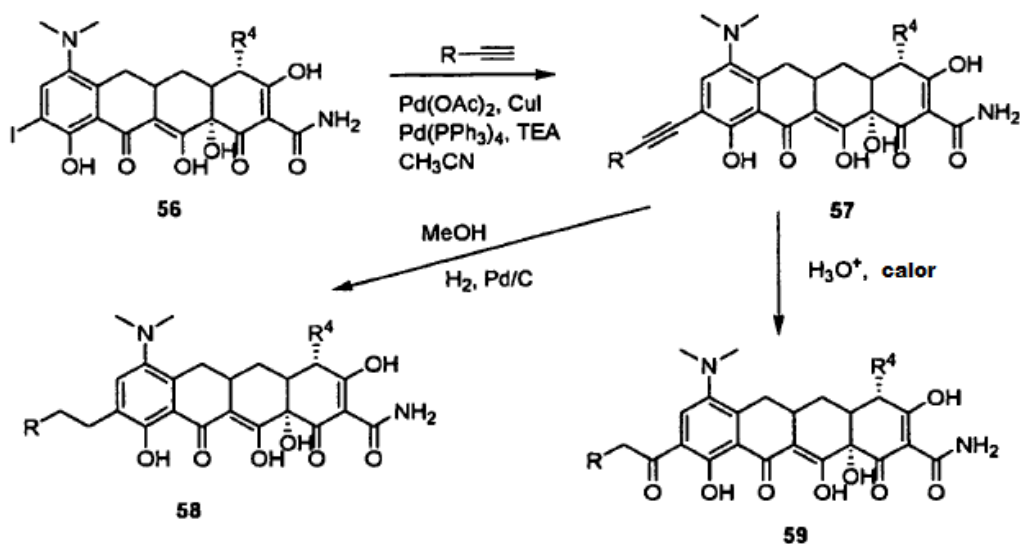


5

### Esquema 25

El Esquema 26 ilustra los métodos para sintetizar los compuestos de tetraciclina 9-alkilo o 9-carbonil sustituida iniciando con el compuesto 9-yodominociclina o 9-yodo-4-desdimetilminociclina **56**, seguido por la alquinilación catalizada con paladio para formar el intermedio **57**. El intermedio **57** puede someterse ya sea a hidrogenólisis para formar los compuestos de tetraciclina 9-alkilo sustituidas (**58**) o hidrólisis catalizado con ácido para formar el compuesto de tetraciclina 9-carbonil sustituida (**59**).

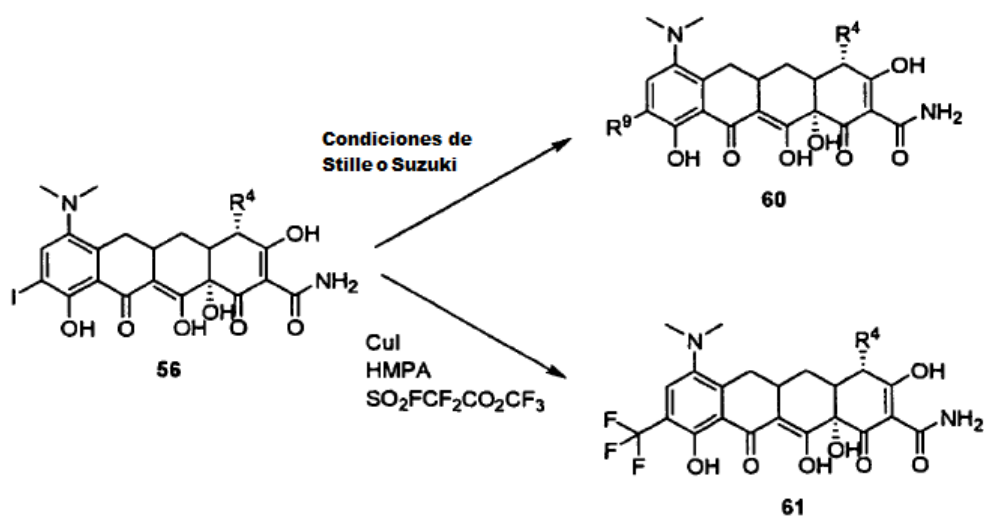
10



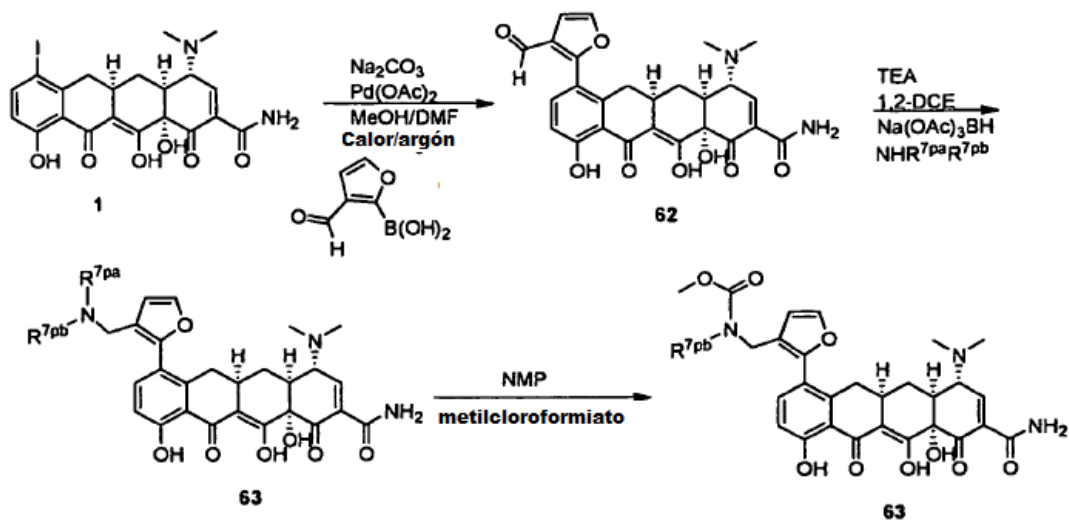
### Esquema 26

Los compuestos de tetraciclina 9-Alkilo sustituida también pueden ser sintetizados como se muestra en el Esquema 27. Una vez más iniciando con el compuesto 9-yodominociclina o 9-yodo-4-desdimetilminociclina **56**, cualquiera de las condiciones de acoplamiento de Suzuki o de Stille puede producir los compuestos de tetraciclina 9-alkilo sustituidas (**60**) o la reacción con yoduro de cobre con un compuesto de éster fluorinado produce el compuesto 9-trifluoroalquil sustituido **61**.

15



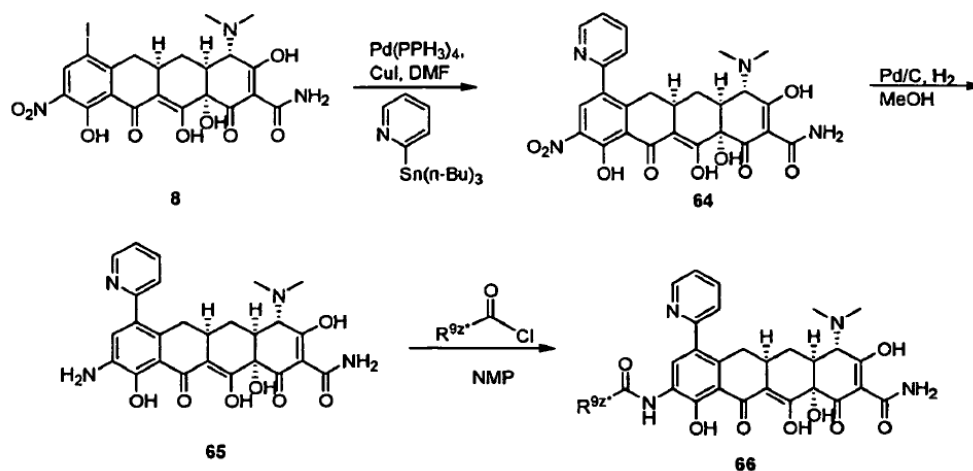
5 Los compuestos de tetraciclina 7-furanil sustituida se pueden sintetizar como se ilustra en el Esquema 28. La 7-yodosanciclina (1) se somete a un ácido borónico furanil formilo sustituido en la presencia de acetato de paladio (II) y carbonato de sodio para producir el intermedio **62**. Una aminación reductiva luego se realiza en la presencia de un apropiado agente reductor y una amina secundaria para convertir la fracción formilo a una alquilamina terciaria (**63**). Los sustituyentes de la amina terciaria además se puede derivatizar, como se muestra por la reacción del compuesto **63** con metilcloroformiato para formar el compuesto **64**.



10

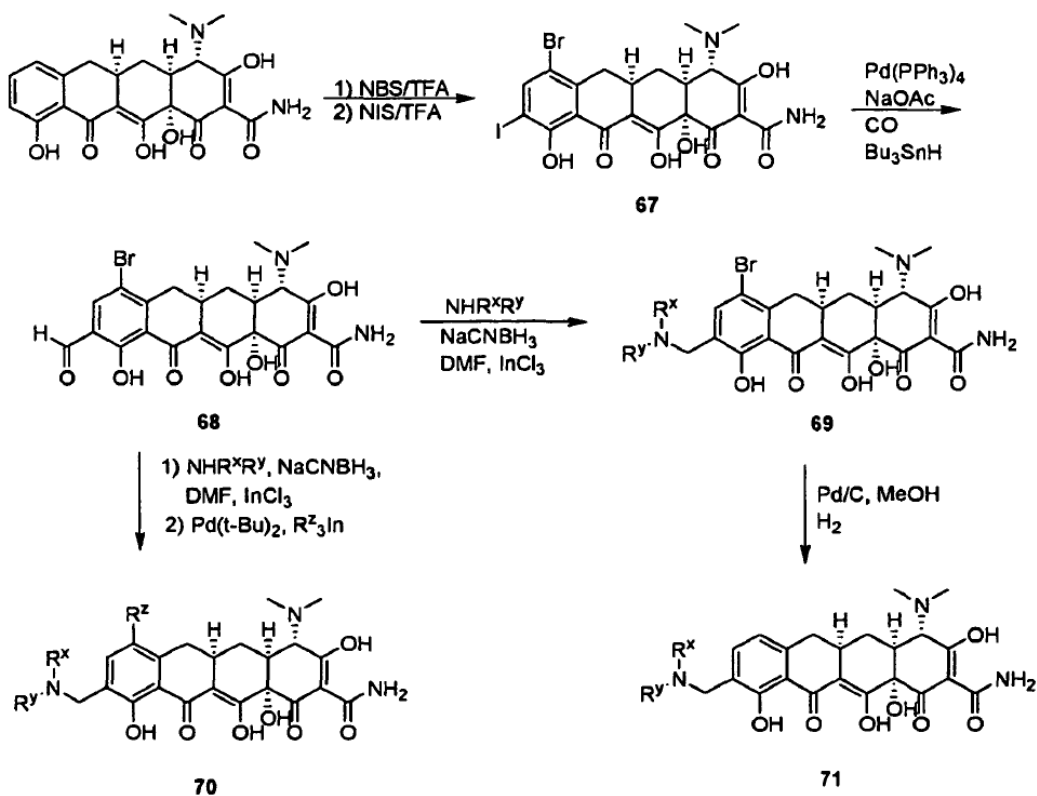
15

Las tetraciclinas 7-piridinil-9-aminocarbonilo sustituidas se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 29. La posición 7 del compuesto de tetraciclina 7-yodo-9-nitro (**8**) se hace reaccionar con las condiciones de Stille para formar el intermedio 7-piridinil **64**, que luego se somete a las condiciones de reducción para formar el compuesto de tetraciclina 7-piridinil-9-amino **65**. La fracción amina del compuesto 65 luego se hace reaccionar con un cloroformiato para formar el sustituyente aminocarbonilo deseado en la posición 9 (**66**).



### Esquema 29

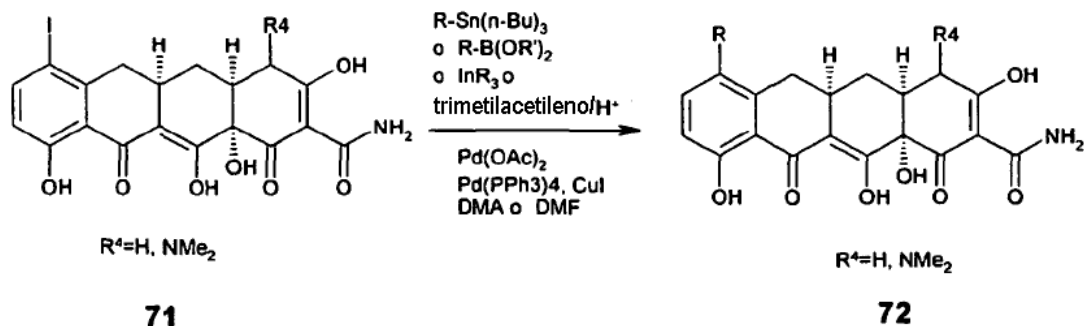
El Esquema 30 ilustra los métodos de preparación de ambos los compuestos de sanciclina 9-aminometil sustituida y los compuestos de tetraciclina 7- sustituida-9-aminometil. La sanciclina es bromada en la posición 7 con N-bromosuccinimida y yodada en la posición 9 con N-yodosuccinimida para formar el intermedio reactivo dihalogenado **67**, que luego experimenta la formilación en la posición 9 para producir un compuesto de tetraciclina 7-bromo-9-formilo sustituida (**68**). El compuesto **68** luego puede experimentar un procedimiento de aminación reductiva en la presencia de una amina secundaria apropiada y un agente reductor para formar el compuesto **69**. La fracción bromo en la posición 7 luego puede ser eliminada mediante la exposición de **69** a paladio sobre carbón en la presencia de gas de hidrógeno para proporcionar los compuestos de 9-aminometil sanciclina (**71**). Alternativamente, el intermedio reactivo **68** primero se puede exponer a condiciones de aminación reductiva como se describe anteriormente, seguido por una reacción de acoplamiento cruzada paladio-indio para formar los compuestos de tetraciclina 7-sustituidos -9-aminometil (**70**).



### Esquema 30



Los compuestos de tetraciclina 7-sustituida generalmente se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 31. Un compuesto de 7-yodo tetraciclina (**71**) se puede hacer reaccionar con las reacciones de acoplamiento cruzadas indio-paladio, Suzuki o Stille para formar los compuestos de tetraciclina 7- sustituida.



5

### Esquema 31

10

El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal (*por ejemplo*, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, tert-butilo, isobutilo, etc.), grupos cicloalquilo (alicíclico) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos por un alquilo, y grupos alquilo sustituidos por un cicloalquilo. En ciertas modalidades, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (*por ejemplo*, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> para cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para cadena ramificada), y más preferiblemente 4 o menos. Así mismo, los cicloalquilos preferidos tienen de 3-8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura del anillo. El término C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye grupos alquilo que contienen 1 a 6 átomos de carbono.

15

Adicionalmente, el término alquilo incluye tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a fracciones alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquenoilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxil, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidriilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los cicloalquilos además pueden ser sustituidos, *por ejemplo*, con los sustituyentes descritos anteriormente. Una fracción "alquilarilo" o una "arilalquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (*por ejemplo*, fenilmetil (bencil)).

25

30

El término "arilo" incluye grupos, incluyendo grupos aromáticos de anillos únicos de 5- y 6-miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, fenil, pirrol, furan, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, *por ejemplo*, tricíclico, bicíclico, *por ejemplo*, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenil, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina, o indolizina. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden ser denominados como "heterociclos de arilo", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede ser sustituido en una o más posiciones en el anillo con tales sustituyentes como se describe anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalquilo aminocarbonilo, alquenalaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilarilcarbonilo, alquenalcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilo amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidriilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también se pueden fusionar o conectar con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos de manera que forman un policiclo (*por ejemplo*, tetralina).

40

El término "alquenoilo" incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y posible sustitución con los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble.

Por ejemplo, el término "alqueno" incluye grupos alqueno de cadena lineal (*por ejemplo*, etileno, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno, noneno, deceno, etc.), grupos alqueno de cadena ramificada, grupos cicloalqueno (alíclico) (ciclopropeno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno), grupos cicloalqueno sustituidos por un alquilo o alqueno, y grupos alqueno sustituidos por un cicloalquilo o cicloalqueno.

5 En ciertas modalidades, un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (*por ejemplo*, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para cadena ramificada). Igualmente, los grupos cicloalqueno pueden tener de 3-8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura del anillo. El término C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> incluye los grupos alqueno que contienen 2 a 6 átomos de carbono.

10 Además, el término alqueno incluye tanto "alquenos no sustituidos" como "alquenos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a las fracciones alqueno que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxil, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoil, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

20 El término "alquilo" incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace triple.

Por ejemplo, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal (*por ejemplo*, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, decileno, etc.), grupos alquilo de cadena ramificada, y grupos alquilo sustituidos por un cicloalquilo o cicloalqueno. En ciertas modalidades, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (*por ejemplo*, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> para cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para cadena ramificada). El término C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> incluye los grupos alquilo que contienen 2 a 6 átomos de carbono.

25

Además, el término alquilo incluye tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a las fracciones alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxil, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoil, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

30

35 A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, "alquilo inferior" como se utiliza en este documento significa un grupo alquilo, como se define anteriormente, pero que tiene de uno a cinco átomos de carbono en su estructura del esqueleto. El "alqueno inferior" y "alquilo inferior" tienen una longitud de cadena de, por ejemplo, 2-5 átomos de carbono.

El término "acilo" incluye los compuestos y las fracciones que contienen el radical acilo (CH<sub>3</sub>CO-) o un grupo carbonilo. Este incluye las fracciones acilo sustituidas. El término "acilo sustituidos" incluye los grupos acilos donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por ejemplo, por los grupos alquilo, grupos alquilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxil, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoil, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

45

El término "acilamino" incluye las fracciones en donde una fracción acilo se une a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye los grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil y ureido.

50 El término "arilo" incluye los compuestos y las fracciones con una fracción arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos de los grupos arilo incluyen fenilcarboxi, naftil carboxi, etc.

Los términos "alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen los grupos alquilo, como se describe anteriormente, que además incluyen oxígeno, nitrógeno o átomos de azufre que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo, *por ejemplo*, átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alqueno, y alquino sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, y pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos con un grupo tal como alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxil, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilo amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos por halógeno, incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, etc.

El término "amina" o "amino" incluye los compuestos donde un átomo de nitrógeno se une covalentemente a al menos un carbono o heteroátomo. El término incluye "alquil amino" que comprende los grupos y compuestos en donde el nitrógeno se une a al menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquil amino" incluye los grupos en donde el átomo de nitrógeno se une a al menos dos grupos alquilo adicionales. El término "arilamino" y "diarilamino" incluyen los grupos en donde el nitrógeno se une a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que se une a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. El término "alkaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alqueno, o alquino unido a un átomo de nitrógeno que también se une a un grupo alquilo.

El término "amida", "amido" o "aminocarbonilo" incluye los compuestos o fracciones que contienen un átomo de nitrógeno que se une al carbono de un grupo carbonilo o uno tiocarbonilo. El término incluye "alaminocarbonilo" o "alquilaminocarbonilo" grupos que incluyen grupos alquilo, alqueno, arilo o alquino unido a un grupo amino unido a un grupo carbonilo. Este grupo incluye arilaminocarbonilo y arilcarbonilaminos que incluyen fracciones arilo o heteroarilo unidas a un grupo amino que se une al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarbonilo", "alquenilaminocarbonilo", "alquinilaminocarbonilo", "arilaminocarbonilo", "alquilcarbonilamino", "alquenilcarbonilamino", "alquinilcarbonilamino", y "arilcarbonilamino" se incluyen en el término "amida". Las amidas también incluyen grupos urea (aminocarbonilamino) y carbamatos (oxicarbonilamino).

El término "carbonilo" o "carboxi" incluye los compuestos y las fracciones que contienen un carbono conectado con un enlace doble con un átomo de oxígeno. El carbonilo además puede ser sustituido con cualquier fracción que permita que los compuestos de la invención lleven a cabo su función pretendida. Por ejemplo, las fracciones carbonilo pueden ser sustituidas con alquilos, alquenos, alquinos, arilos, alcoxi, aminos, etc. Los ejemplos de las fracciones que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye los compuestos y las fracciones que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de azufre.

El término "éter" incluye los compuestos o fracciones que contienen un oxígeno unido a dos diferentes átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxi alquilo" que se refiere a un alquilo, alqueno, o grupo alquino unido covalentemente a un átomo de oxígeno que es unido covalentemente a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye los compuestos y fracciones que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que se une al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxycarboxi tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alqueno, o alquino son como se definen anteriormente.

El término "tioéter" incluye los compuestos y fracciones que contienen un átomo de azufre unido a dos diferentes átomos de carbono o heteroátomos. Los ejemplos de tioéteres incluyen, alquiloalquilos, alquiloalquenos, y alquiloalquinos. El término "alkioalquilo" incluyen los compuestos con un grupo alquilo, alqueno, o alquino unido a un átomo de azufre que se une a un grupo alquilo. De manera análoga, el término "alkioalquenos" y "alkioalquinos" se refiere a los compuestos o fracciones en donde un grupo alquilo, alqueno, o alquino se une a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquino.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" incluye los grupos con un -OH u -O-.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una fracción en donde todos los hidrógenos se reemplazan por átomos de halógeno.

Los términos "policiclilo" o "radical policíclico" se refiere a dos o más anillos cíclicos (*por ejemplo*, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclilos) en el cual dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, *por ejemplo*, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que se unen a través de átomos no-

adyacentes se denominan anillos "conectores". Cada uno de los anillos del policiclo puede ser sustituido con tales sustituyentes como se describen anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilo carbonilo, alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxil, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amido, amino (incluyendo alquilo amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

10 El término "heteroátomo" incluye los átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

15 El término "fracción profármaco" incluye las fracciones que se pueden metabolizar *in vivo* a un grupo hidroxilo y las fracciones que pueden permanecer ventajosamente esterificadas *in vivo*. Preferiblemente, las fracciones de profármacos se metabolizan *in vivo* por esterasas o por otros mecanismos a grupos hidroxilos u otros grupos ventajosos. Los ejemplos de profármacos y sus usos son bien conocidos en el oficio (Véase, *por ejemplo*, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19). Los profármacos se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante apropiado. Los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres *via* tratamiento con un ácido carboxílico. Los ejemplos de fracciones de profármaco incluyen fracciones éster de alquilo inferior sustituido y no sustituido, ramificado o no ramificado, (*por ejemplo*, ésteres de ácido propiónico), ésteres de alquenilo inferior, ésteres de alquilo inferior alquilamino di-inferior (*por ejemplo*, éster dimetilaminoetilo), ésteres acilamino alquilo inferior (*por ejemplo*, acetiloximetil éster), ésteres aciloxi alquilo inferior (*por ejemplo*, pivaloiloximetil éster), ésteres de arilo (fenil éster), ésteres de arilo-alquilo inferior (*por ejemplo*, bencil éster), sustituidos (*por ejemplo*, con sustituyentes metilo, halo, o metoxi) ésteres de arilo y arilo-alquilo inferior, 20 amidas, amidas de alquilo inferior, amidas de dialquilo inferior, e hidroxí amidas. Las fracciones preferidas de profármacos son los ésteres de ácido propiónico y ésteres de acilo.

30 Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de tetraciclina de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, se debe entender que los isómeros que surgen de tal asimetría (*por ejemplo*, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otra manera. Tales isómeros se pueden obtener de forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y fracciones discutidas en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

#### Métodos para Tratar Estados Sensibles a la Tetraciclina

35 La invención también se refiere a los compuestos de tetraciclina de la invención para utilizar en el tratamiento de un estado sensible a la tetraciclina tal como una infección bacteriana, una infección viral, o una infección parasitaria. El método comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina de la invención, de tal manera que se trata el estado sensible a la tetraciclina.

El término "tratamiento" incluye la cura, así como la mejora de al menos un síntoma del estado, la enfermedad o trastorno, *por ejemplo*, el compuesto de estado sensible a la tetraciclina.

40 El lenguaje "compuesto de estado sensible a la tetraciclina" o "estado sensible a la tetraciclina" incluye estados que se pueden tratar, prevenir, o de otra manera mejorar mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la invención estados sensibles al compuesto de la tetraciclina incluyen infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas (incluyendo los que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina), cáncer (*por ejemplo*, cánceres de próstata, de mama, colon, melanoma pulmonar y linfoma y otros trastornos caracterizados por una proliferación celular no deseada, incluyendo los descritos en U.S. 6,100,248), la artritis, osteoporosis, diabetes, accidente cerebrovascular, AMI, aneurisma aórtica, enfermedades neurodegenerativas y otros estados para los cuales los compuestos de tetraciclina se ha encontrado para ser activo (ver, *por ejemplo*, U.S. Patent Nos. 5,789,395; 5,834,450; 6,277,061 y 5,532,227. El compuesto de la invención puede ser utilizado para prevenir o controlar importantes enfermedades en mamíferos y en animales tales como diarrea, infecciones de tracto urinario, 45 infecciones de la piel y estructura de la piel, infecciones del oído, la nariz y de la garganta, infección de la herida, mastitis y similares. Además, los métodos para el tratamiento de neoplasias utilizando los compuestos de tetraciclina de la invención también se describen (van der Bozert et al., Cancer Res., 48:6686-6690 (1988)). En una modalidad adicional, el estado sensible a la tetraciclina no tiene una infección bacteriana. En otra modalidad, los compuestos de tetraciclina de la invención esencialmente son no-antibacterianos. Por ejemplo, compuestos de tetraciclina de la invención no-antibacterianos pueden tener valores de MIC mayores de aproximadamente 4 mg/ml (como se determina, mediante los ensayos conocidos en el oficio y/o el ensayo dado en el Ejemplo 2).

Los estados sensibles al compuesto de la tetraciclina también incluyen estados asociados al proceso inflamatorio (IPAS). El término "estado asociado al proceso inflamatorio" incluye estados en los cuales la inflamación o factores inflamatorios (*por ejemplo*, metaloproteinasas de matriz (MMPs), óxido nítrico (NO), TNF, interleucinas, proteínas plasmáticas, sistemas de defensa celular, citoquinas, metabolitos de lípidos, proteasas, radicales tóxicos, moléculas de adhesión, *etc.*), se involucran o están presentes en una zona en cantidades aberrantes, *por ejemplo*, en cantidades las cuales puede ser ventajoso alterar, *por ejemplo*, beneficiar el sujeto. El término "estado asociado al proceso inflamatorio" también incluye estados en los cual existe un aumento en las proteínas de fase aguda (*por ejemplo*, proteína C-reactiva). El proceso inflamatorio es la respuesta del tejido vivo al daño. La causa de inflamación se puede deber al daño físico, sustancias químicas, micro-organismos, necrosis de los tejidos, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es de corta duración, que dura solo unos pocos días. Sin embargo, si es de mayor duración, entonces se puede denominar como inflamación crónica.

Los estados sensibles a la tetraciclina también incluyen trastornos inflamatorios. Los trastornos inflamatorios generalmente se caracterizan por calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor y pérdida de función. Los ejemplos de las causas de trastornos inflamatorios incluyen infecciones microbianas (*por ejemplo*, infecciones bacterianas y fúngicas), agentes físicos (*por ejemplo*, quemaduras, radiación, y trauma), agentes químicos (*por ejemplo*, toxinas y sustancias cáusticas), necrosis de los tejidos y diversos tipos de reacciones inmunológicas.

Los estados sensibles al compuesto de la tetraciclina también incluyen estados asociados con NO. El término "estado asociado con NO" incluye estados que involucran o se asocian con óxido nítrico (NO) o óxido nítrico sintasa inducible (NOSi). El estado asociado con NO incluye estados que se caracterizan por cantidades aberrantes de NO y/o NOSi. Preferiblemente, el estado asociado con NO se puede tratar por la administración de los compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos, enfermedades y estados descritos en U.S. Patents Nos. 6,231,894; 6,015,804; 5,919,774; y 5,789,395 También se incluyen como estados asociados con NO.

Otros ejemplos de estados sensibles al compuesto de la tetraciclina incluyen malaria e infecciones crónicas (bacterianas, virales y fúngicas). Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con terapia del cáncer estándar, tales como quimioterapia.

El lenguaje "en combinación con" otro agente terapéutico o tratamiento incluye co-administración del compuesto de tetraciclina, (*por ejemplo*, inhibidor) y con el otro agente terapéutico o tratamiento, administración del compuesto de tetraciclina primero, seguido por el otro agente terapéutico o tratamiento y administración del otro agente terapéutico o tratamiento primero, seguido por el compuesto de tetraciclina. El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que se conoce en el oficio para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de un estado particular sensible a la tetraciclina. Adicionalmente, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente del beneficio al paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina.

Las infecciones bacterianas se pueden causar por una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas. Algunos de los compuestos de la invención son útiles como antibióticos contra los organismos que son resistentes y/o sensibles a otros compuestos de tetraciclina. La actividad antibiótica de los compuestos de tetraciclina de la invención se puede medir mediante el uso del método estándar de dilución del caldo *in vitro* descrito en Waitz, J.A., CLSI, Documento M7-A2, vol. 10, no. 8, pp. 13-20, 2ª edición, Villanova, PA (1990).

Los compuestos de tetraciclina también se pueden utilizar para tratar infecciones tradicionalmente tratadas con los compuestos de tetraciclina tales como, por ejemplo, rickettsiae; un número de bacterias gram-positivas y gram-negativas; y los agentes responsables de linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión, o psitacosis. Los compuestos de tetraciclina se pueden utilizar para tratar infecciones de, *por ejemplo*, *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* o *E. faecalis*. En una modalidad, el compuesto de tetraciclina se utiliza para tratar una infección bacteriana que es resistente a otros compuestos antibióticos de tetraciclina. El compuesto de tetraciclina de la invención se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.

El lenguaje "cantidad efectiva" del compuesto es que la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir un compuesto de estado sensible a la tetraciclina. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de tales factores como el tamaño y peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de tetraciclina. Por ejemplo, la elección del compuesto de tetraciclina puede afectar lo que constituye una "cantidad efectiva". Un experto de la técnica sería capaz de estudiar los factores mencionados anteriormente y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva del compuesto de tetraciclina sin la experimentación indebida.

La invención también permite los métodos de tratamiento contra infecciones por microorganismos y enfermedades asociadas. Los métodos incluyen la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de tetraciclina a un sujeto. El sujeto puede ser cualquier planta o, ventajosamente, un animal, *por ejemplo*, un mamífero, *por ejemplo*, un ser humano.

En los métodos terapéuticos, uno o más compuestos de tetraciclina de la invención se pueden administrar solos a un sujeto, o más normalmente un compuesto de la invención será administrado como parte de una composición farmacéutica en mezcla con un excipiente convencional, *i.e.*, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables apropiadas para administración parenteral, oral u otro tipo deseado y que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos activos y no sean dañinos para el receptor de los mismos.

#### Composiciones Farmacéuticas de la Invención

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de tetraciclina de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye las sustancias capaces de ser coadministradas con el o los compuestos de tetraciclina, y que permiten, tanto realizar su función prevista, *por ejemplo*, tratar o prevenir un estado sensible a la tetraciclina. Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilen glicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos de ácidos grasos y diglicéridos, ésteres de ácidos graso petroethral, hidroximetil-celulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y si se desea mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes de humectación, emulsificantes, sales para influir la presión osmótica, soluciones reguladoras, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos activos de la invención.

Los compuestos de tetraciclina de la invención que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de tetraciclina de la invención que son básicos en la naturaleza son aquellos que forman sales de adición de ácido no-tóxicas, *i.e.*, las sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y palmoato [*i.e.*, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Aunque tales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a un sujeto, *por ejemplo*, un mamífero, por lo general es deseable en práctica para aislar inicialmente un compuesto de tetraciclina de la invención a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y a continuación convertir simplemente esta última en el compuesto base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos base de esta invención se preparan fácilmente mediante el tratamiento del compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido orgánico o mineral elegido en un medio de solvente acuoso o en un solvente orgánico apropiado, tales como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del solvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La preparación de otros compuestos de tetraciclina de la invención no se describe específicamente en la sección experimental precedente se puede lograr utilizando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes por los expertos en la técnica.

La preparación de otros compuestos de tetraciclina de la invención no se describe específicamente en la sección experimental precedente se puede lograr utilizando las combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes por los expertos en la técnica

Los compuestos de tetraciclina de la invención que son ácidos en la naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales de base. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de tetraciclina de la invención que son ácidos en la naturaleza son aquellos que forman sales de base no-tóxicas con tales compuestos. Tales sales de base no-tóxicas incluyen las derivadas de dichos cationes farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metal alcalino (*por ejemplo*, potasio y sodio) y cationes de metal alcalinotérreo (*por ejemplo*, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina soluble en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolamonio inferior y otras sales base de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de tetraciclina de la invención que son ácidos en la naturaleza se pueden formar con cationes farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales. De esta manera, estas sales se pueden preparar fácilmente por el tratamiento del compuesto de tetraciclina de la invención con una solución acuosa del cation deseado farmacéuticamente aceptable y evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Alternativamente, una solución de alcohol de alquilo inferior del compuesto de tetraciclina de la invención se puede mezclar con un alcóxido del metal deseado y la solución posteriormente se evapora a sequedad.

La preparación de otros compuestos de tetraciclina de la invención no descritos específicamente en la sección experimental precedente, se puede lograr utilizando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente, que serán evidentes por los expertos en la técnica.

Los compuestos de tetraciclina de la invención y las sales de estos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por medio de cualquiera de las rutas oral, parenteral o tópica. En general, estos compuestos se administran más deseablemente en dosis efectivas dependiendo del peso y la condición del sujeto que se trata y la ruta de administración particular elegida. Las variaciones pueden ocurrir dependiendo de la especie del sujeto que se trata y su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegido y estos compuestos y del intervalo y periodo de tiempo en el cual se lleva a cabo dicha administración.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar solas o en combinación con otras composiciones conocidas para el tratamiento del estados sensibles a la tetraciclina en un sujeto, *por ejemplo*, un mamífero. Los mamíferos preferidos incluyen mascotas (*por ejemplo*, gatos, perros, hurones, etc.), animales de granja (vacas, ovejas, cerdos, caballos, cabras, etc.), animales de laboratorio (ratas, ratones, monos, etc.), y primates (chimpancés, humanos, gorilas). La expresión "en combinación con" una composición conocida tiene la intención de incluir administración simultánea de la composición de la invención y la composición conocida, administración de la composición de la invención primero, seguido por medio de la composición conocida y la administración de la composición conocida primero, seguido por medio de la composición de la invención.

Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables o diluentes por cualquiera de las rutas mencionadas previamente, y la administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o múltiples. Por ejemplo, los nuevos agentes terapéuticos de esta invención se pueden administrar ventajosamente en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, *i.e.*, se pueden combinar con diversos portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, comprimidos medicinales, caramelos duros, polvos, atomizadores (*por ejemplo*, aerosoles, etc.), cremas, pomadas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Tales portadores incluyen rellenos o diluentes sólidos, medios acuosos estériles y diversos solventes orgánicos no-tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar adecuadamente. En general, los compuestos terapéuticamente efectivos de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que oscilan de aproximadamente 5.0% a aproximadamente 70% en peso.

Para la administración por vía oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicalcio y glicina se puede emplear junto con diversos desintegrantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido alginico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles para fabricar los comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser empleados como agentes de carga en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos en este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración por vía oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes, y, si así se desea, agentes de suspensión y/o emulsionantes así como, junto con tales diluentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos. Las composiciones de la invención se pueden formular de tal manera que las composiciones de tetraciclina se liberan durante un periodo de tiempo después de la administración.

Para la administración parenteral (incluyendo inyección intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, intradérmica o intramuscular), se pueden emplear soluciones de un compuesto terapéutico de la presente invención en ya sea aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben ser reguladas apropiadamente (preferiblemente pH mayor de 8) si es necesario y el diluyente líquido primero deben hacerse isotónicas. Estas soluciones acuosas son apropiadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son apropiadas con fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones bajo condiciones estériles se logra fácilmente por medio de técnicas farmacéuticas estándar bien conocidos por los expertos en la técnica. Para la aplicación parenteral, ejemplos de preparaciones apropiadas incluyen soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas así como suspensiones, emulsiones, o implantes, incluyendo supositorios. Los compuestos terapéuticos se pueden formular en forma estéril en formatos de dosis unitarias o múltiples tales como ser dispersado en un portador líquido tal como solución salina fisiológicamente estéril o 5% de soluciones de dextrosa salinas comúnmente utilizados con inyectables.

Adicionalmente, también es posible administrar los compuestos de la presente invención por vía tópica cuando se tratan de afecciones inflamatorias de la piel. Los ejemplos de métodos de administración tópica incluyen aplicación transdérmica, bucal o sublingual. Para las aplicaciones tópicas, los compuestos terapéuticos se pueden mezclar de una forma apropiada en un portador tópico inerte farmacológicamente tal como un gel, un ungüento, una loción o una crema. Tales portadores tópicos incluyen agua, glicerol, alcohol, propilenglicol, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres de ácidos grasos, o aceites minerales. Otros portadores tópicos posibles incluyen vaselina líquida, isopropilpalmitato, polietilenglicol, etanol 95%, polioxietileno monolauriato al 5% en agua, lauril sulfato de sodio al 5% en agua, y similares. Además, si se desea, también se pueden adicionar los materiales tales como anti-oxidantes, humectantes, estabilizadores de la viscosidad y similares.

5 Para la aplicación enteral, son particularmente apropiados los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen aglutinante portador talco y/o carbohidrato o similares, el portador que preferiblemente es lactosa y/o almidón de maíz y/o almidón de patata. Un jarabe, elixir o similares puede ser utilizado cuando se emplea un vehículo edulcorado. Se pueden formular composiciones de liberación controlada incluyendo aquellas en donde el componente activo se protege con recubrimientos diferencialmente degradables, *por ejemplo*, mediante micro encapsulación, recubrimientos múltiples, etc.

10 Además del tratamiento de seres humanos, los métodos terapéuticos también tendrán aplicaciones veterinarias significantes, *por ejemplo*, para el tratamiento de animales de granja tales como ganado, ovejas, cabras, vacas, cerdos y similares; aves de corral tales como pollos, patos, gansos, pavos y similares; caballos; y mascotas tales como perros y gatos. También, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar sujetos no-animales, tales como plantas.

15 Será apreciado que las cantidades actuales preferidas de los compuestos activos utilizados en una terapia dada variarán de acuerdo con el compuesto específico que se utiliza, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, el sitio particular de administración, etc. Las velocidades de administración óptimas para un protocolo de administración dado se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica utilizando pruebas de determinación de dosificación convencionales realizadas con respecto a las anteriores directrices.

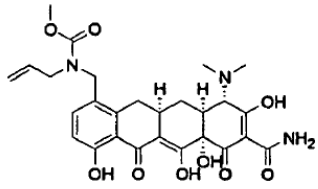
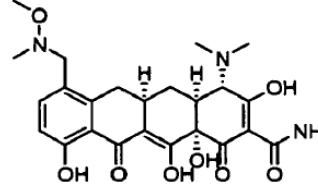
20 En general, los compuestos de la invención para utilizar en el tratamiento se pueden administrar a un sujeto en las dosificaciones utilizadas en las terapias de tetraciclina previas. Véase, *por ejemplo*, the *Physicians' Desk Reference*. Por ejemplo, una dosis efectiva apropiada de uno o más compuestos de la invención está en el rango de 0.01 a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el rango de 0.1 a 50 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, más preferiblemente en el rango de 1 a 20 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día. La dosis deseada se administra adecuadamente una vez al día, o varias sub-dosis, *por ejemplo*, 2 a 5 sub-dosis, se administran a intervalos apropiados a lo largo del día, u otro horario apropiado.

25 También se entenderá que, se tomarán precauciones normales conocidas convencionalmente en relación con la administración de las tetraciclinas, en general para garantizar su eficacia en circunstancias de uso normales. Especialmente cuando se emplean para el tratamiento terapéutico de seres humanos y animales *in vivo*, el médico debe tomar todas las precauciones sensibles para evitar las contradicciones conocidas convencionalmente y efectos tóxicos. Por lo tanto, las reacciones adversas reconocidas convencionalmente de malestar gastrointestinal e inflamaciones, la toxicidad renal, reacciones de hipersensibilidad, cambios en la sangre, y deterioro de la absorción a través de iones de aluminio, calcio, y magnesio debe ser considerado como es debido de la manera convencional.

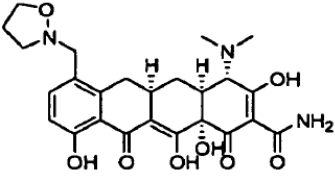
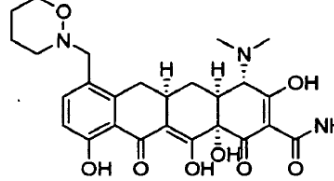
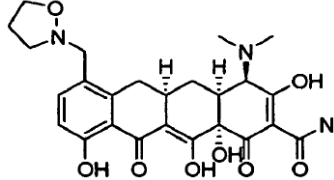
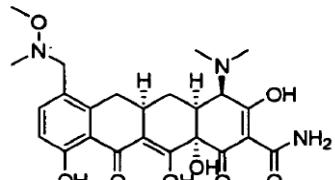
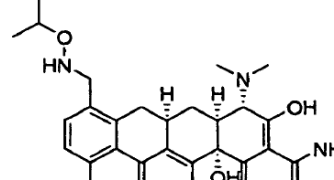
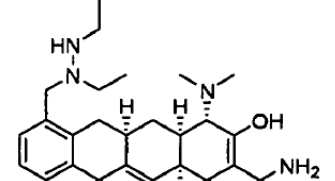
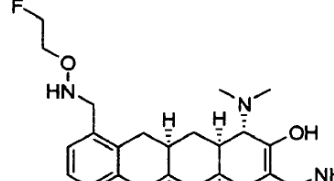
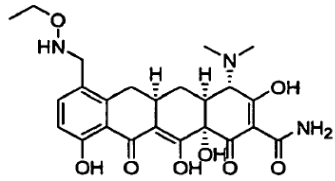
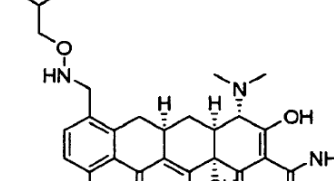
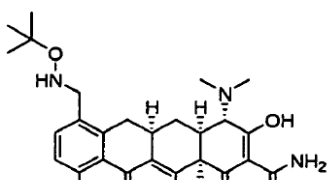
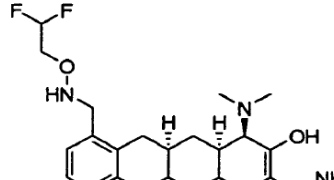
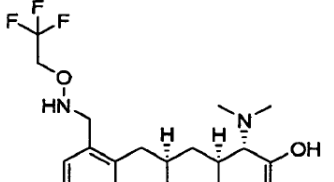
35 También se describe en este documento el uso de un compuesto de tetraciclina de Fórmula I, II, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX, IXa, X, Xa, XI, Xa, XII, XIII, XIV, XV o XVI o un compuesto enumerado en la Tabla 2, o cualquier otro compuesto descrito en este documento, para la preparación de un medicamento. El medicamento puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de tetraciclina es una cantidad efectiva, *por ejemplo*, una cantidad efectiva para tratar un estado sensible a la tetraciclina.

En una modalidad, el compuesto de tetraciclina sustituido es un compuesto de la Tabla 2.

Tabla 2

Código	Compuesto	Código	Compuesto
F			
P			



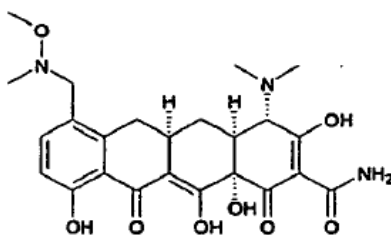
U		DR	
		DS	
Y		DV	
Z		DW	
AA		DX	
AB		DY	
		DZ	

		EA	
AE		EB	
AF		EC	
AG		ED	
		EE	
		EF	

		EG	
		EH	
AL			
AM			
CV			
CW			

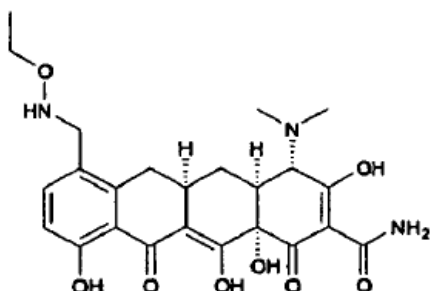
## Ejemplificación de la Invención

Amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-Dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi-metil-aminol)metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto P)



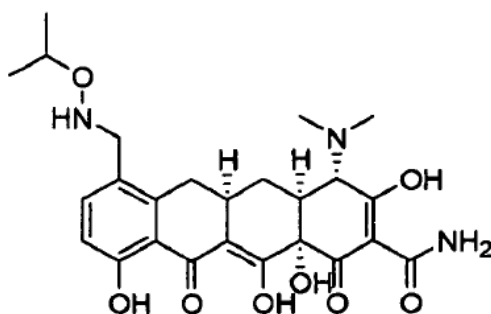
- Una solución de sal TFA de 7-formilsansciclina (2.23 g) y N, O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (780 mg) en N,N-dimetilacetamida (15 mL) se agitó, durante 10 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. A esta solución se le adicionó cianoborohidruro de sodio (302 mg). La solución se agitó, durante 5 minutos y se monitoreó por LC-MS. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico, y los precipitados resultantes se recolectaron por filtración con vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna C18, gradiente lineal 10-40% acetonitrilo en trietanolamina acuosa 20 mM, pH 7.4). Se recolectaron las fracciones de HPLC-prep, y el solvente orgánico (acetonitrilo) se evaporó *in vacuo*. La solución acuosa resultante se cargó sobre una columna de PDVB SPE limpia, se lavó con agua destilada, luego con una solución de acetato de sodio 0.1 M seguido por agua destilada. El producto se eluyó con 0.1% de TFA en acetonitrilo. Después de la concentración con vacío, se obtuvieron 565 mg como una sal de TFA. La sal de TFA se convirtió a la sal clorhidrato mediante la adición de HCl metanólico seguido por la evaporación *in vacuo*. Este proceso se repitió dos veces para proporcionar un sólido de color amarillo. ESIMS: m/z 488 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.46 (1H, J = 8.6 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.73 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08-2.95 (8H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (t, 1H, J = 14.8), 2.22 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). Los compuestos Y, U y DR se prepararon de una manera similar, y el compuesto DS se puede sintetizar de una manera similar.

Amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-7-(ethoxiamino-metilo)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1, 4, 4a, 5, 5a, 6,11,12a-octahidro-naftaceno-2- carboxílico (Compuesto AA)



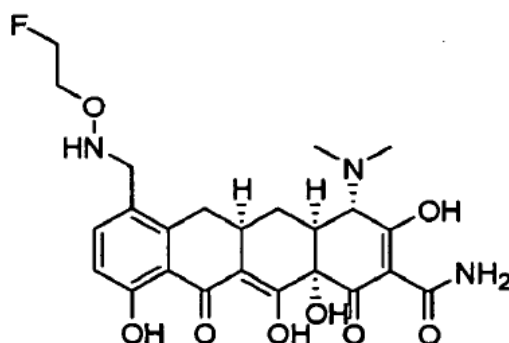
- Una cantidad de 7-formil-sanciclina (1.5 g) se combinó con metanol (30 mL) y O-(eto)metilamina (1.5 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 3 horas bajo protección de argón y se monitoreó por HPLC y LC/MS. El solvente se evaporó *in vacuo* y un sólido de color amarillo (2.3 g) se aisló como una oxima. ESIMS: m/z 485 (MH<sup>+</sup>).
- La oxima (2.3 g) se suspendió en metanol saturado con HCl (45 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Una cantidad de 585 mg de NaCNBH<sub>3</sub> se le adicionó en pequeños lotes seguido por unas pocas gotas de metanol saturado con HCl con una jeringa. Se adicionó el agente reductor durante un tiempo de 2 horas y la reacción se monitoreó por HPLC y LC/MS. El solvente se evaporó *in vacuo* y se purificó. El compuesto purificado por HPLC (C18, gradiente lineal 10-45% de acetonitrilo en trietanolamina acuosa 20mM, pH 7.4). El compuesto purificado se secó *in vacuo* y se volvió a disolver en metanol (20mL) saturado con HCl para intercambiar la sal. El compuesto se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> durante la noche, para producir el producto (0.21mg, 13%) como un polvo de color amarillo. ESIMS: m/z 488 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.63 (1H, d, J = 9Hz), 6.93 (1H, d, J = 9Hz), 4.53 (s, 1H), 4.17 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 8H), 2.44 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.29 (3H, t, J = 7 Hz). Los compuestos AM, AB, AE, AF y AG se prepararon de una manera similar.

- Amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-(isopropoxiamino-metil)-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a, 6,11,12a-octahidro-naftaceno-2- carboxílico (Compuesto DV)



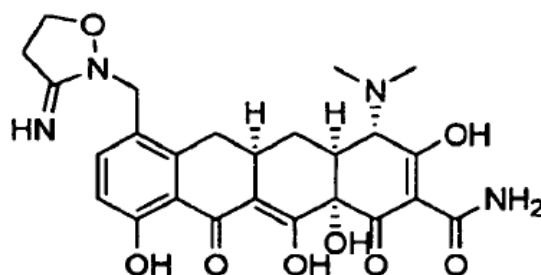
Una solución de 7-formilsanciclina (1.8 mmol) y O-isopropilhidroxilamina clorhidrato (9 mmol) en metanol (25 mL) se agitó durante la noche. El solvente se redujo y el producto crudo se utilizó para la siguiente reacción sin una purificación adicional. Una solución de 7-(isopropoxiimino-metil)-sanciclina (2 mmol) en metanol saturado con HCl se enfrió en un baño de hielo y se le adicionó NaCNBH<sub>3</sub> lentamente mientras que se agita a la misma temperatura. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa utilizando una columna C18 (gradiente lineal 15-30% de acetonitrilo en trietanolamina acuosa 20 mM, pH 7.4) para proporcionar un sólido de color amarillo: MS (Mz+1 = 502); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.63 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.44 (m, 1H), 4.14 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 3.27-2.97 (9H), 2.43 (t, 1H, J = 14.4), 2.27 (m, 1H), 1.29 (m, 6H). Los compuestos AM, AB, AE, AF, AG, DX, DZ, EA, EB y ED se prepararon de una manera similar y los compuestos EE y EF se pueden sintetizar de una manera similar.

Amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-7-[(2-fluoro-etoxiimino)-metil]-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a, 5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto DW)



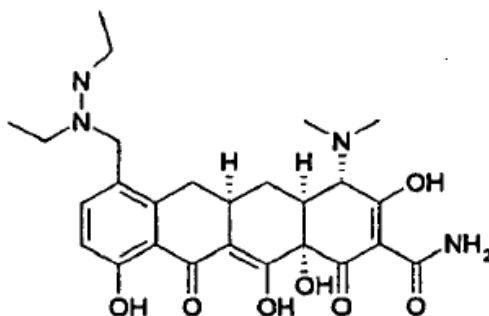
Una solución de 7-formilsanciclina (4 mmol) y 2-fluoroetilhidroxilamina clorhidrato (10 mmol) en metanol (50 mL) se agitó durante la noche, después de que LC-MS mostró la terminación de la reacción. El solvente se redujo y el producto crudo se utilizó para la siguiente reacción sin una purificación adicional. A una solución fría de 7-(2'-fluoro-etoxiiminometil)-sanciclina (2 mmol) en metanol saturado con HCl, se le adicionó lentamente NaCNBH<sub>3</sub> (8 mmol) durante 8 horas, mientras que se agita a la misma temperatura. El solvente se redujo y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa utilizando una columna C18 (gradiente lineal 10-40% de acetonitrilo en trietanolamina acuosa 20 mM, pH 7.4) para proporcionar un sólido de color amarillo: MS (Mz+1 = 506); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.75 (m, 1H), 4.61-4.55 (3H), 4.46 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 3.26-2.97 (9H), 2.45 (t, 1H, J = 14.4), 2.31 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). Los compuestos AM, AB, AE, AF, AG, DX, DZ, EA, EB y ED se prepararon de una manera similar y los compuestos EE y EF se pueden sintetizar de una manera similar.

Amida del ácido 4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-(3-imino-isoxazolidin-2-ilmetil)-1,11-dioxo-1,4,4a, 5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto EC)



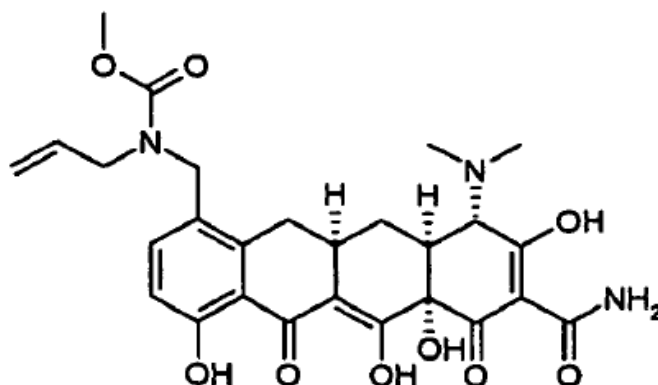
- Una solución de 7-formilsanciclina (2 mmol) y 3-aminooxi-propionitrilo (4 mmol) en metanol (30 mL) se agitó durante la noche. El solvente se redujo y el producto crudo se utilizó para la siguiente reacción sin una purificación adicional. Una solución de 7-(2'-cianoetoxiimmuno-metil)-sanciclina en metanol y HCl se enfrió con un baño de hielo y se le adicionó NaCNBH<sub>3</sub> lentamente y se agitó durante 1.5 horas. El solvente se evaporó y el compuesto se purificó por HPLC preparativa utilizando una columna C-18 (gradiente lineal 10-40% de acetonitrilo en trietanolamina acuosa 20 mM, pH 7.4) para proporcionar un sólido de color amarillo: MS (Mz+1 = 513); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.47 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 4.41 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.50 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.20-2.94 (9H), 2.38 (t, 1H, J = 15.3 Hz), 2.28 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). Los compuestos AM, AB, AE, AF, AG, DX, DZ, EA, EB y ED se prepararon de una manera similar y los compuestos EE y EF se pueden sintetizar de una manera similar.

Amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-7-(N,N"-diethylhidrazinometil)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a, 5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto Z)



- Una cantidad de 7-formilo sanciclina (0.5 g) se combinó con 1,2-dietilhidrazina (0.546 g), trietilamina (0.472 g) y DMA (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo protección de argón 45 minutos. Una cantidad de NaCNBH<sub>3</sub> (0.084 g) se le adicionó a la mezcla de reacción y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por HPLC y LC/MS y se completó en la mañana. La mezcla de reacción se vertió en agua (0.1% de TFA), se cargó sobre un cartucho de DVB de 5 g preparado, y se eluyó con CH<sub>3</sub>CN (0.1% de TFA). El compuesto se purificó por medio de HPLC (C18, gradiente lineal 5-60% de acetonitrilo en trietanolamina acuosa 20mM, pH 7.4). El compuesto purificado se secó *in vacuo* y se volvió a disolver en metanol (20mL) saturado con HCl para intercambiar la sal. El compuesto se secó durante la noche sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para producir el producto (0.030g, 6%) como un polvo de color amarillo. ESIMS: m/z 515 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.53 (1H, d, J = 9Hz), 6.87 (1H, d, J = 9Hz), 4.18 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.00 (m, 10H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.24 (3H, t, J = 9Hz), 1.13 (m, 3H).

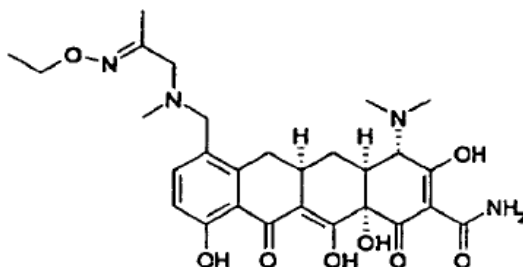
Metil éster del ácido alil-((6aS,10S,10aS,11aR)-8-carbamoil-10-dimetilamino-4,6,6a,9-tetrahidroxi-5,7-dioxo-5,6a,7,10,10a,11,11a, 12-octahidro-naftaceno-1-ilmetil)-carbámico (Compuesto F)



5 Una solución de 7-formilsanciclicina (1.5 mmol) y alilamina (4.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se agitó, durante 30 minutos. Se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante 3 horas más. El solvente y el exceso de reactivo se evaporaron y el material crudo se purificó por HPLC preparativa utilizando una columna C18 (gradiente lineal 15-30 acetonitrilo en agua con 0.2% de ácido fórmico) para proporcionar la 7-alilaminometil-sanciclicina como un sólido de color amarillo: ESIMS: m/z 484 (MH+).

10 A una solución de 7-alilaminometil-sanciclicina (0.78 mmol) en N,N-dimetilacetamida (7 mL) se le adicionó metilcloroformiato (1.6 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó, durante 1 hora. Una cantidad adicional de metilcloroformiato (1.6 mmol) se le adicionó y se agitó durante 3 horas más. El producto resultante se purificó por HPLC preparativa utilizando una columna C18 (gradiente lineal 15-30 acetonitrilo en agua con 0.2% de ácido fórmico) para proporcionar un sólido de color amarillo: ESIMS: m/z 542 (MH+); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.08 (1H, d, J = 0.9 Hz), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.21-2.92 (9H), 2.30-1.94 (2H), 1.59 (m, 1H).

15 Amida del ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-7-[(2-etoxiimino-propil)-metil-amino]-metil-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto AL)

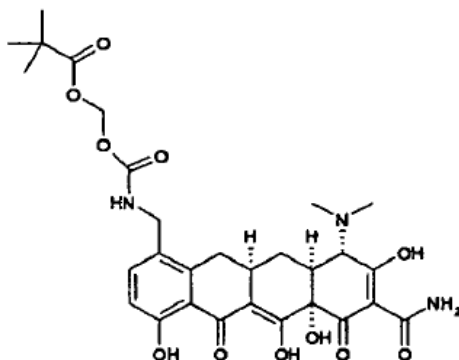


20 Una solución de 7-formilsanciclicina (2 mmol) y metil-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-amina (6 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agitó, durante 40 minutos. Se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (6 mmol) y la reacción se agitó, durante 6 horas. El solvente se evaporó y el material crudo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL), ácido acético (10 mL) y HCl 6M (10 mL). Esta solución se agitó a 60 °C, durante 6 horas. Al completar, el solvente y exceso de reactivos se evaporaron y el material crudo se purificó por HPLC preparativa utilizando una columna C18 (gradiente lineal 20-50% de acetonitrilo en trietanolamina acuosa 20 mM, pH 7.4) para proporcionar la 7-[(metil-2'-oxopropil)-metil-amino]-metil-sanciclicina como un sólido de color amarillo: ESIMS m/z 514 (MH+).

25 Una solución de 7-[(metil-2'-oxo-propil)-amino]-metil-sanciclicina (0.63 mmol) y O-etilhidroxiamina clorhidrato (3.15 mmol) en metanol (15 mL) se agitó, durante 8 horas. El solvente se evaporó y se purificó por medio de HPLC preparativa, utilizando una columna C18 (gradiente lineal 20-50% de acetonitrilo en trietanolamina acuosa 20 mM, pH 7.4) para proporcionar un sólido de color amarillo: ESIMS m/z 557 (MH+); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.65 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.15 (s, 1H), 4.07 (brs, 2H), 3.24-2.85 (12H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz).

30

Ácido 2,2-dimetil-propionico (6aS,10S,10aS,11aR)-8-carbamoil-10-dimetilamino-4,6,6a,9-tetrahidroxi-5,7-dioxo-5,6a,7,10,10a,11,11a,12-octahidro-naftaceno-1-ilmetilcarbamoiloximetil éster (Compuesto CV)



Una mezcla de 7-aminometilsanciclina sal de TFA (1.5 g) y amonio sulfito (100 mg) en una mezcla de 40 mL de acetonitrilo y 40 mL de carbonato hidrógeno de sodio saturado se purgó con argón durante 15 minutos. Una solución del cloroforniato en acetonitrilo seco se adicionó lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción luego se agitó durante 1 hora adicional. El material deseado se extrajo con varias porciones de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo combinada se lavó una vez con salmuera y el solvente se evaporó. El producto se obtuvo a través de una columna C18 (gradiente lineal 5-30% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA). ESIMS: m/z 602 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.46 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.72-5.67 (m, 2H), 4.15-4.40 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.2-2.90 (m, 9H), 2.40-2.15 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.10 (s, 9H). El compuesto CW también se preparó como se describe anteriormente.

### Ejemplo 2. Actividad Anti-Bacteriana

En este ejemplo, se evaluaron las actividades antibacterianas gram (+) y gram (-) de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención.

Los valores de concentración inhibidora mínima (MIC) antibacteriana gram (-) y gram (+) (μg/mL) fueron obtenidos utilizando la metodología CLSI para la prueba de susceptibilidad antibacteriana. En cada día de la prueba, se prepararon diluciones en serie de los compuestos placas de microdilución utilizando una estación de trabajo robótica Tecan. Se prepararon las diluciones en serie 1:200 diluciones en un caldo apropiado (caldo de Mueller Hinton suplementado con cationes) para permitir un inóculo final de  $1 \times 10^5$  cfu. Las placas se incubaron a 35 °C en aire ambiental durante 18-24 horas, se leyeron espectrofotométricamente y se controlaron manualmente en busca de la evidencia de crecimiento bacteriano. La dilución más baja del compuesto que inhibió el crecimiento se registró como la MIC. Se utilizó sangre de caballo lisada para suplementar el caldo para la prueba de *S. pneumoniae*. La MIC para cada compuesto se evaluó contra *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. acnes*, *E. coli* y *B. theta*. Los resultados se muestran en la Tabla 3. Buena actividad antibacteriana (por ejemplo, menos de aproximadamente 4 μg/mL) se indica por "\*\*\*\*", actividad antibacteriana común (entre aproximadamente 4 y 8 μg/mL) se indica por "\*\*\*", o débil o sin actividad antibacteriana (mayores de aproximadamente 8 μg/mL) se indica por "\*\*." El símbolo "-" indica que no se obtuvo ningún dato.



Tabla 3

Código del Compuesto	<i>S. aureus</i> RN450	<i>S. pneumoniae</i> 157E – Strep	<i>P. acnes</i> ATCC 6919	<i>P. acnes</i> ATCC 11827	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> MG 1655	<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741
F	***	***	***	***	*	*	**
P	***	***	***	***	**	**	**
U	***	***	***	***	***	**	**
Y	***	**	***	***	*	*	*
Z	***	***	***	***	**	**	*
AA	***	***	***	***	**	**	**
AB	***	***	***	***	**	*	**
AE	***	***	***	***	**	*	**
AF	***	***	***	***	**	**	***
AL	***	***	***	***	**	**	**
AM	**	**	***	***	*	*	**
DR	***	***	***	***	**	*	**
DV	***	***	***	***	**	*	**
DW	***	***	***	***	***	*	**
DX	***	***	***	***	**	**	***
DY	***	**	***	***	*	*	**
DZ	***	***	***	***	**	*	***
EA	***	**	***	***	*	*	**
EB	***	**	***	***	*	*	**
EC	***	***	-	-	*	*	-
ED	***	***	***	***	**	**	***
Doxiciclina	***	***	***	***	***	***	**
Minociclina	***	***	***	***	***	***	**

**Ejemplo 3: Perfil de Toxicidad**

En este ejemplo, se evaluó la citotoxicidad de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención.

- 5 Se evaluó la citotoxicidad de las células de mamífero para evaluar los riesgos potenciales *in vivo* asociados con los compuestos de tetraciclina de la invención. Para evaluar el efecto del compuesto de tetraciclina sobre el metabolismo celular, se utilizó un tinte redox no-tóxico, soluble ("Resazurin"; Alamar Blue). En el inicio del experimento, los cultivos de células de mamífero COS-1 o CHO se lavaron, tripsinizaron, y recogieron. Las suspensiones celulares se prepararon, se sembraron en placas de microtitulación de paredes negras de 96 pozos, y se incubaron durante la noche a 37°C, en CO<sub>2</sub> al 5% y aproximadamente 95% de humedad. En el día siguiente, se
- 10

5 prepararon diluciones en serie del fármaco de prueba bajo condiciones estériles y se transfirieron a las placas celulares. A continuación, las placas se incubaron bajo las condiciones anteriores, durante 24 horas. Después del periodo de incubación, el medio/fármaco se aspiró, y 50  $\mu\text{L}$  de resazurina se le adicionaron. Las placas luego se incubaron bajo las condiciones anteriores, durante 2 horas y luego en la oscuridad a temperatura ambiente por otros 30 minutos. Las mediciones de fluorescencia se tomaron (excitación 535 nm, emisión 590 nm) y efectos tóxicos en células tratadas versus control se compararon basándose en el grado de fluorescencia en cada pozo. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Las puntuaciones de toxicidad de minociclina y doxiciclina se muestran para comparación. Los compuestos que mostraron citotoxicidad a concentraciones de menos de aproximadamente 35  $\mu\text{g}/\text{mL}$  se indican por "\*\*\*\*", los compuestos que mostraron citotoxicidad a concentraciones entre aproximadamente 35 y 75  $\mu\text{g}/\text{mL}$  se indican por "\*\*\*", y los compuestos que mostraron mínima o ninguna citotoxicidad se indican por "\*\*" (por ejemplo, a concentraciones mayores de aproximadamente 75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

Tabla 4

Compuesto	COS-1 Citotoxicidad IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	CHO Citotoxicidad IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Compuesto	COS-1 Citotoxicidad IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	CHO Citotoxicidad IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
Minociclina	*	*	DR	**	**
Doxiciclina	*	*	DV	***	***
F	***	***	DW	*	*
P	*	*	DX	***	**
U	*	**	DY	*	*
Y	*	*	DZ	***	***
Z	*	*	EA	*	*
AA	*	*	ED	***	***
AB	***	***			
AE	*	***			
AF	**	**			
AL	***	***			
AM	*	*			

#### Ejemplo 4: Potencial Fototóxico

15 En este ejemplo, se evaluó el potencial fototóxico de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención. En particular, se recogieron las células de fibroblasto y se colocaron en placas a una concentración de  $1 \times 10^5$  células/mL y las placas se incubaron durante la noche a 37°C, en CO<sub>2</sub> al 5% y aproximadamente 95% de humedad. Al día siguiente el medio se retiró de las placas y se reemplazó con Solución salina Equilibrada de Hanks (HBSS). Se hicieron diluciones del fármaco en HBSS y se adicionaron a las placas. Para cada compuesto evaluado, se preparó un duplicado de la placa que no se expuso a la luz como un control para la toxicidad del compuesto. Las placas luego se incubaron en un cajón oscuro (para los controles), o bajo la luz UV (lectura de medidores de 1.6-1.8 mW/cm<sup>2</sup>) durante 50 minutos. Las células luego se lavaron con HBSS, se le adicionó medio fresco, y las placas se incubaron durante la noche como se describe anteriormente. El siguiente día se le adicionó rojo neutro como un indicador de la viabilidad celular. Las placas luego se incubaron, durante unas 3 horas más. Las células luego se lavaron con HBSS y se transfirieron sobre un papel absorbente para eliminar el exceso de líquido. Se adicionó una solución de EtOH al 50%, ácido acético glacial al 10% y después de 20 minutos de incubación, y la absorbancia de las placas a 535 nm se leyó utilizando un espectrofotómetro Wallace Victor 5. La fototoxicidad reflejó la diferencia entre los cultivos tratados con luz y control. Los resultados se proveen en la Tabla 5. Los resultados para el derivado

- de tetraciclina COL-3, así como para la doxiciclina y minociclina se muestran para comparación. Los compuestos que mostraron fototoxicidad se indican por "\*\*\*\*\*" (por ejemplo, menos de 5 µg/mL), compuestos que mostraron fototoxicidad mejorada se indican por "\*\*\*\*" (por ejemplo, mayores de aproximadamente 5 µg/mL y menos de aproximadamente 25 µg/mL), compuestos que mostraron algo de fototoxicidad se indican por "\*\*\*" (por ejemplo, mayores que aproximadamente 25 µg/mL y menos de aproximadamente 75 µg/mL) y los compuestos que mostraron mínima o ninguna fototoxicidad se indican por "\*\*" (por ejemplo, mayores de aproximadamente 75 mg/mL).

Tabla 5

Código Compuesto	Dark Tox50 (uM)	UV Tox50 (uM)	Código Compuesto	Dark Tox50 (uM)	UV Tox50 (uM)
Minociclina	*	*	AF	*	*
Doxiciclina	*	***	AL	*	***
COL-3	**	****	AM	*	*
F	*	**	DR	*	*
P	*	**	DV	*	**
U	*	*	DW	*	*
Y	*	*	DX	*	**
Z	*	*	DY	*	*
AA	*	*	DZ	*	***
AB	*	***	EA	*	*
AE	*	**	ED	*	*

#### Ejemplo 5. Determinación de la Vida-Media de la Oxidación

- En este ejemplo, la vida media de minociclina y un compuesto de tetraciclina de la invención se evaluaron bajo condiciones oxidativas, como se describe en Nilges, *et al.* (Nilges M, Enochs W, Swartz H. J. Org. Chem. 1991, 56, 5623-30). Se cree que la tinción del tejido puede ser causada por la inestabilidad oxidativa. Los compuestos de tetraciclina se sometieron a oxidación acelerada en un microreactor de flujo continuo utilizando un exceso de peryodato de sodio 15 molar a pH 11 y 22 °C. Alícuotas de cada mezcla de reacción se apagaron en diversos momentos con ácido ascórbico y la desaparición de cada compuesto se determinó por RP-HPLC. Las constantes de velocidad de primer orden y los valores  $t_{1/2}$  fueron obtenidos a partir de los registros de  $\log(A_0 - A_t/A_0)$  contra el tiempo, dónde  $A_0$  es el área de HPLC determinada para cada compuesto en el tiempo = 0 y  $A_t$  es el área de HPLC en el tiempo = t. Los resultados indicaron que la minociclina tuvo una vida media para la oxidación de 8.2 segundos, mientras que el compuesto B tuvo una vida media para la oxidación de 495 segundos.

#### Ejemplo 6: Actividad Anti-bacteriana In vivo con el Modelo S. aureus

- En este ejemplo, se evaluó la actividad antibacteriana *in vivo* de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención.

- Grupos de cinco ratones fueron inyectados por vía intraperitoneal con una dosis letal de *S. aureus* RN450 en un medio de mucina. Los ratones se evaluaron a las 24 horas para determinar la supervivencia. Los animales no tratados experimentaron un 100% de mortalidad. El tratamiento por vía subcutánea con una dosis única de minociclina, doxiciclina o el compuesto de prueba resultó en un 100% de supervivencia. En algunos casos, se llevó a cabo un estudio dosis respuesta con el compuesto, de tal manera que se podría calcular una  $PD_{50}$  (una dosis del compuesto que protege el 50% de los animales). Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Porcentaje de Supervivencia	PD50 (mg/kg)
Sin tratar	-	0(0/5)	--
Minociclina	5	100 (5/5)	0.72
Doxiciclina	5	100 (5/5)	0.13
P	5	100 (5/5)	0.13
AA	5	100 (5/5)	--
AF			0.23
DV			1.1
DW			0.48
DX		0.58	0.58
DZ			1.11

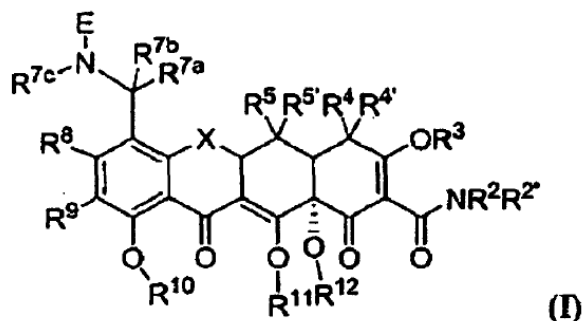
**Ejemplo 7: Actividad Anti-Inflamatoria in vivo con Modelo en Ratas Inflamatorio de Edema de pata Inducido por la Carragenina**

- 5 Para evaluar el potencial anti-inflamatorio de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención, los compuestos de tetraciclina se evaluaron en un modelo de inflamatorio de Edema de pata Inducido por la Carragenina en Ratas. El modelo utilizó una inyección sub-plantar de carragenina en la rata para inducir una respuesta inflamatoria. El compuesto de prueba o la solución salina (control) se administró IP 30 minutos antes de una inyección de carragenina subplantar (1.5 mg/0.1 mL). Se midió el volumen de la pata (mm<sup>2</sup>) antes de la inyección subplantar y de nuevo 3 horas después de la inyección de carragenina utilizando un pletismómetro. Los resultados se muestran en la Figura 1. Las diferencias significativas según lo determinado por un Kruskal-Wallis One Way ANOVA se observan entre la inflamación de los controles no tratados contra los animales tratados (p = 0.5)

15 **La Figura 1** compara la modulación de inflamación inducida por carragenina de minociclina en comparación con diversas dosis del compuesto P. Minociclina mostró una EC<sub>50</sub> a aproximadamente 50 mg/kg, mientras que el compuesto P mostró actividad similar o mejorada.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o una sal de este farmacéuticamente aceptable:



en donde

5 X es  $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}^{\text{Y}})$ ,  $\text{CR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{C}=\text{CR}^6\text{R}^6$ , S,  $\text{NR}^6$ , o O;

E es  $\text{NR}^{7\text{d}}\text{R}^{7\text{e}}$ ,  $\text{OR}^{7\text{f}}$  o  $-(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{W}')\text{WR}^{7\text{g}}$  donde  $\text{R}^{7\text{c}}$  es alquilo, W es  $\text{CR}^{7\text{i}}\text{R}^{7\text{j}}$ , W' es  $\text{NR}^{7\text{h}}$ ,  $\text{R}^{7\text{h}}$  es alcoxi, y  $\text{R}^{7\text{g}}$ ,  $\text{R}^{7\text{i}}$  y  $\text{R}^{7\text{j}}$  son cada uno hidrógeno;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2'}$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{4\text{a}}$  y  $\text{R}^{4\text{b}}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

10  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  son cada uno hidrógeno;

$\text{R}^4$  es  $\text{NR}^{4\text{a}}\text{R}^{4\text{b}}$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, halógeno, o hidrógeno;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^{5'}$  son cada uno independientemente hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanilo, aroilo, alcaroilo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquilo carboniloxi, o arilo carboniloxi;

15  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^{6'}$  son cada uno independientemente hidrógeno, metileno, ausente, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

$\text{R}^{7\text{a}}$ ,  $\text{R}^{7\text{b}}$ ,  $\text{R}^{7\text{c}}$ ,  $\text{R}^{7\text{d}}$ ,  $\text{R}^{7\text{e}}$  y  $\text{R}^{7\text{f}}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilo, arilo, arilalquilo, alquilcarboniloxi, o arilcarboniloxi, o  $\text{R}^{7\text{c}}$  y  $\text{R}^{7\text{d}}$  o  $\text{R}^{7\text{c}}$  y  $\text{R}^{7\text{f}}$  se unen para formar un anillo;

20  $\text{R}^8$  es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

$\text{R}^9$  es hidrógeno, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, aminoalquilo, amido, arilalquenilo, arilalquinilo, tionitroso, o  $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{9\text{c}})_{0-1}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9\text{a}}$ ;

Z es  $\text{CR}^{9\text{d}}\text{R}^{9\text{e}}$ , S,  $\text{NR}^{9\text{b}}$  u O;

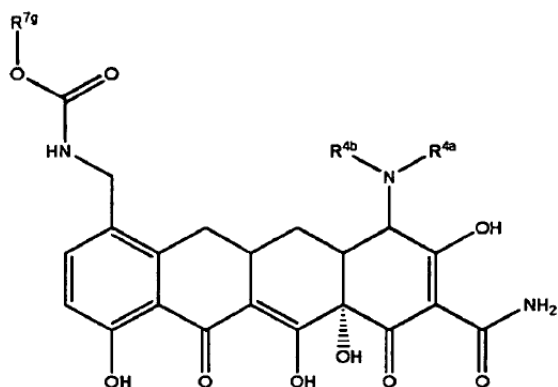
25 Z' es O, S, o  $\text{NR}^{9\text{f}}$ ;

$\text{R}^{9\text{a}}$ ,  $\text{R}^{9\text{b}}$ ,  $\text{R}^{9\text{c}}$ ,  $\text{R}^{9\text{d}}$ ,  $\text{R}^{9\text{e}}$  y  $\text{R}^{9\text{f}}$  son cada uno independientemente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, o heteroaromático;

$\text{R}^{13}$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo; y

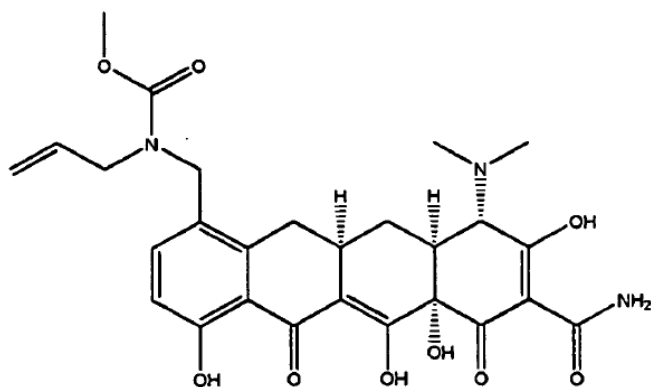
30 Y' e Y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfidrido, amino, amido, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

o



en donde  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno alquilo y  $R^{7g}$  es alquilcarboniloxialquilo, o una sal de este farmacéuticamente aceptable;

o



5

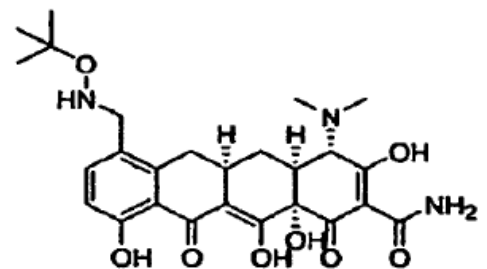
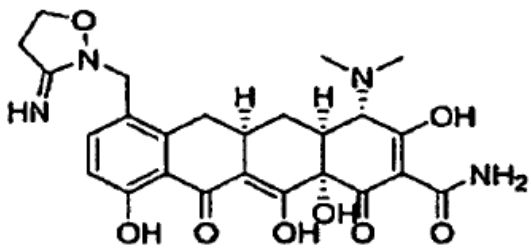
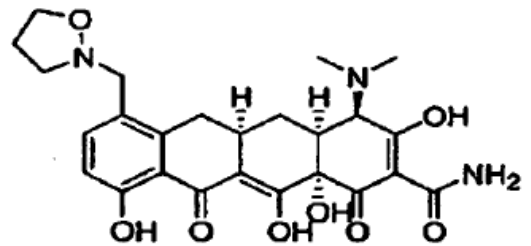
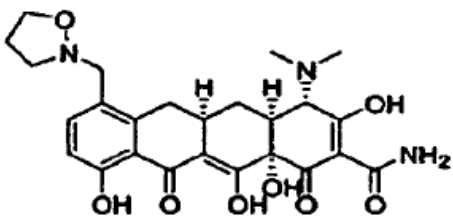
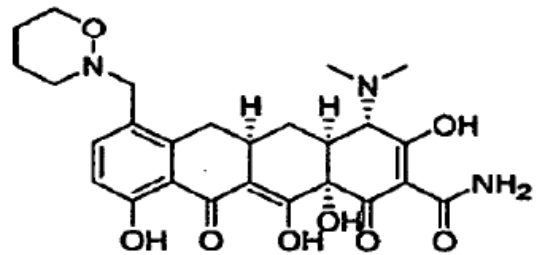
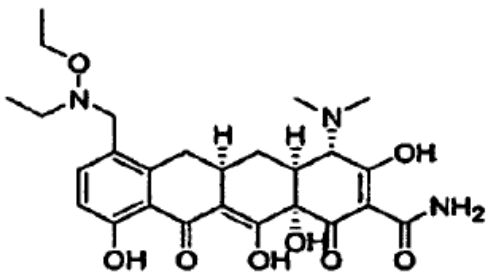
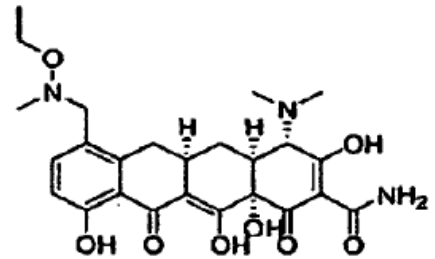
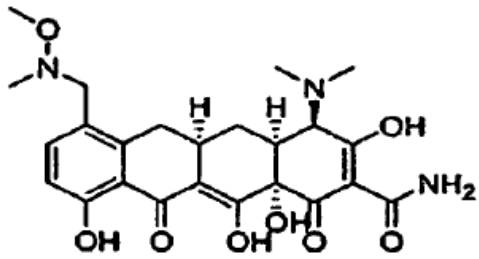
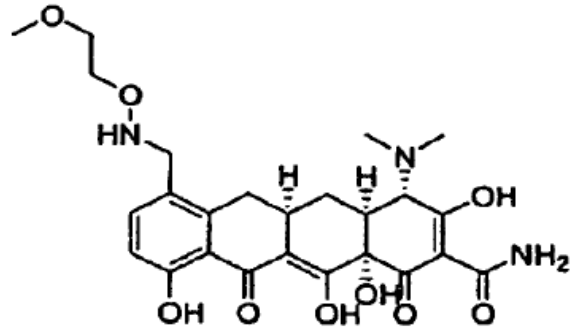
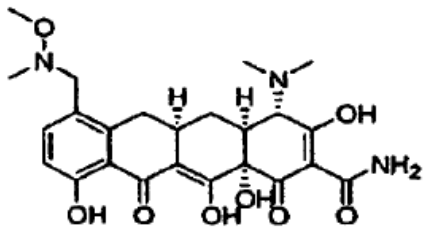
o sal de este farmacéuticamente aceptable;

en donde el término "alquilo" incluye tanto fracciones alquilo no sustituidas como fracciones alquilo sustituidas que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos de la estructura de esqueleto, en donde dichos sustituyentes se seleccionan de alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, azido, heterociclilo, alquilarilo, aromático y heteroaromático;

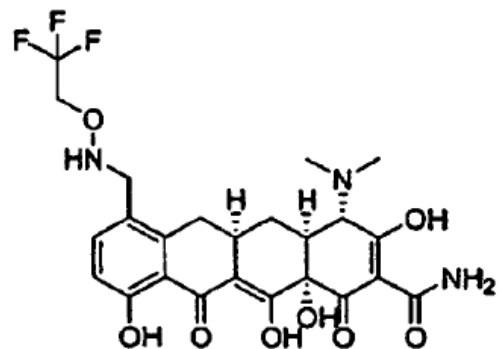
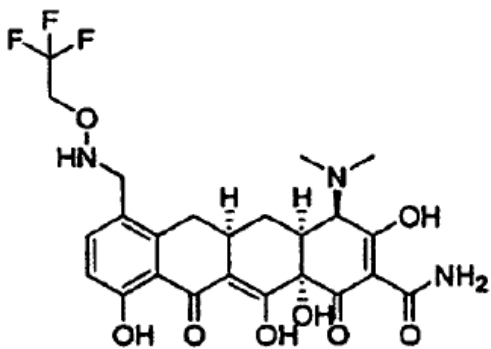
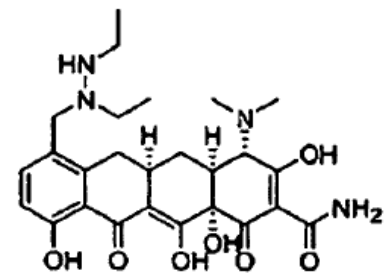
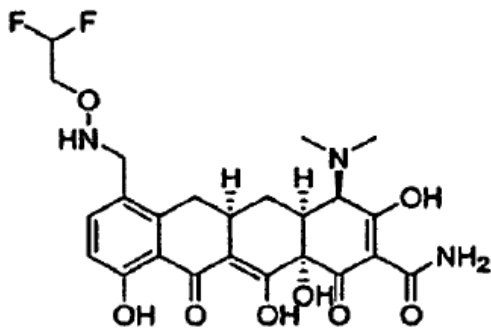
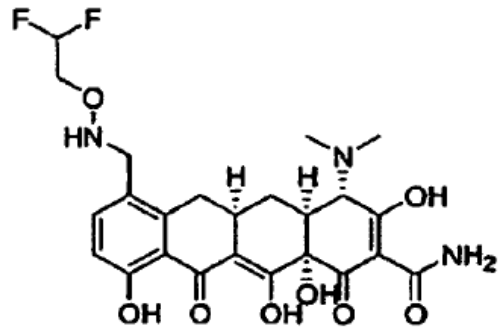
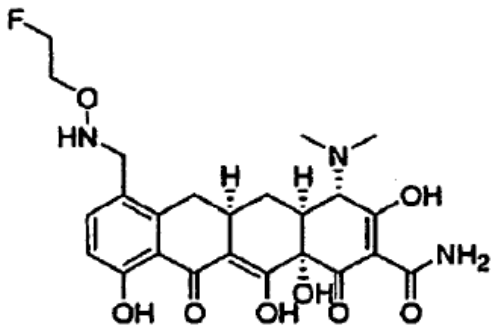
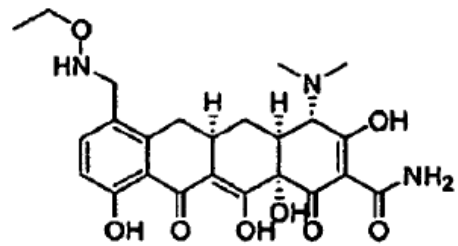
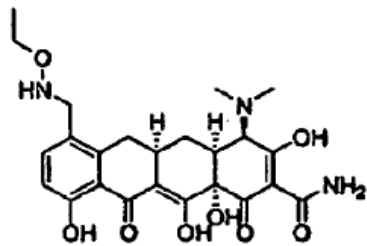
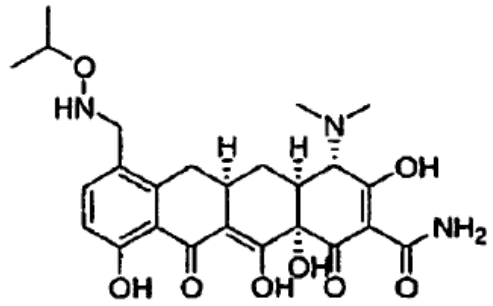
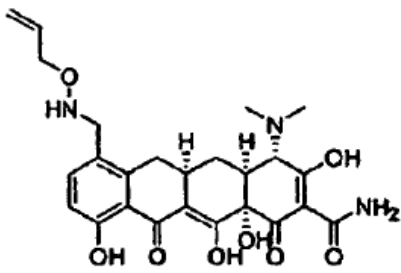
en donde el término "alquenilo" incluye tanto fracciones alquenilo no sustituidas como fracciones alquenilo sustituidas que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos de la estructura de esqueleto, en donde dichos sustituyentes se seleccionan de alquilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, azido, heterociclilo, alquilarilo, aromático y heteroaromático;

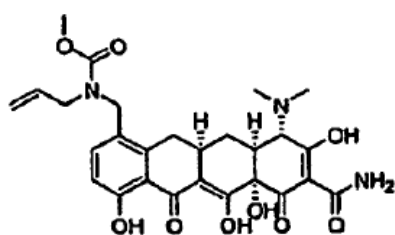
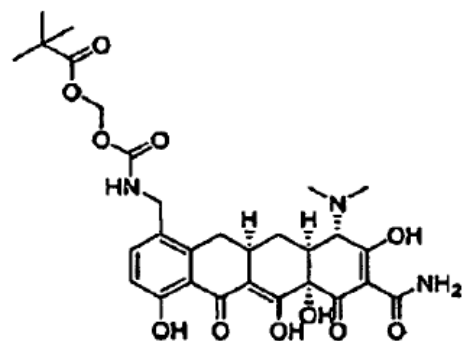
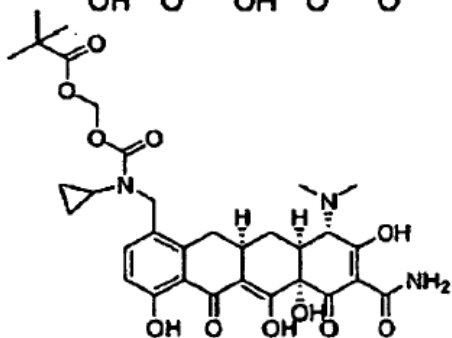
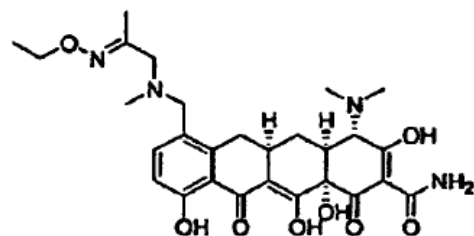
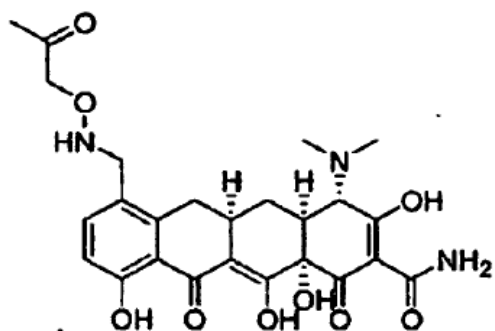
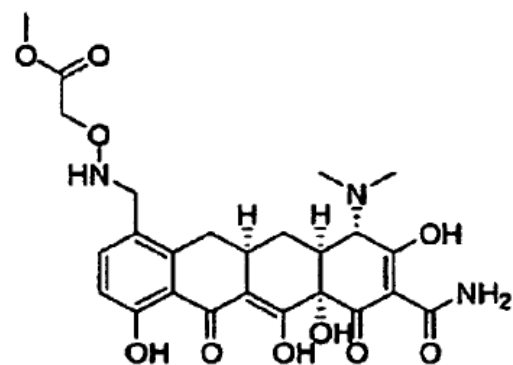
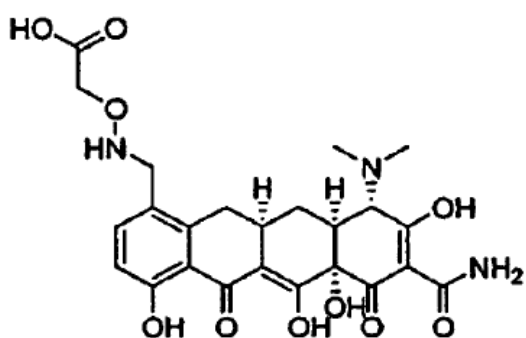
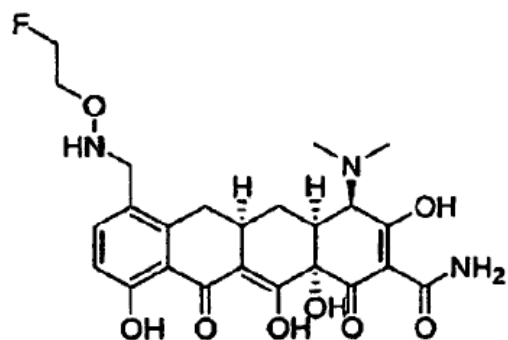
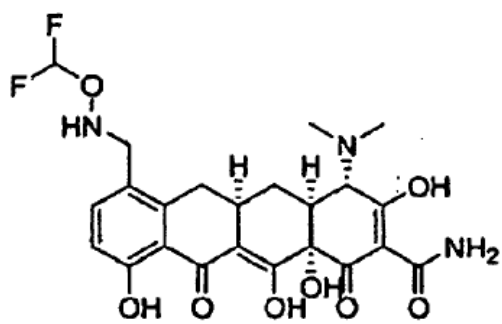
en donde el término "alquinilo" incluye tanto fracciones alquinilo no sustituidas como fracciones alquenilo sustituidas que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno sobre uno o más carbonos de la estructura de esqueleto, en donde dichos sustituyentes se seleccionan de alquilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, azido, heterociclilo, alquilarilo, aromático y heteroaromático;

- 5 en donde el término "arilo" incluye grupos aromáticos de anillos únicos de 5- y 6-miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, opcionalmente sustituidos en una o más posiciones en el anillo por un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalquilo aminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfidriilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, azido, heterociclilo y alquilarilo;
- 10 en donde el término "acilo" incluye acilo sustituido con un alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalquilo aminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfidriilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, azido, heterociclilo, alquilarilo, aromático y heteroaromático; y
- 15 en donde el término "alcoxi" incluye un grupo alquilo o un alquenilo o un alquinilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno y opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfidriilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, azido, heterociclilo, alquilarilo, aromático y heteroaromático.
- 20 **2.** El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es  $CR^{6i}R^6$ ,  $R^4$  es  $NR^{4a}R^{4b}$ ,  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno alquilo, y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno hidrógeno.
- 3.** El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son hidrógeno.
- 4.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde E es  $OR^{7f}$ .
- 5.** El compuesto de la reivindicación 4, en donde  $R^{7c}$  es hidrógeno.
- 25 **6.** El compuesto de la reivindicación 5, en donde  $R^{7f}$  es alquilo.
- 7.** El compuesto de la reivindicación 6, en donde dicho alquilo es un alquilo no sustituido.
- 8.** El compuesto de la reivindicación 5, en donde  $R^{7f}$  es alilo.
- 9.** El compuesto de la reivindicación 4, en donde  $R^{7c}$  es alquilo.
- 10.** El compuesto de la reivindicación 9, en donde dicho alquilo es metilo.
- 30 **11.** El compuesto de la reivindicación 10, en donde  $R^{7f}$  es alquilo.
- 12.** El compuesto de la reivindicación 11, en donde dicho alquilo es metilo o etilo.
- 13.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde E es  $NR^{7d}R^{7e}$ .
- 14.** El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de:









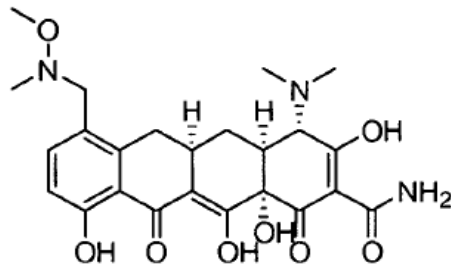
y las sales de estos farmacéuticamente aceptables.

**15.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana, una infección viral, o una infección parasitaria.

5 **16.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para utilizar en el tratamiento de malaria.

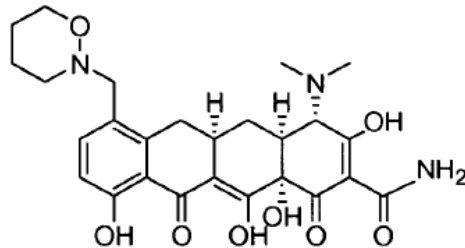
**17.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

**18.** El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es



10 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

**19.** El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es



o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

# FIGURA 1

