

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 116**

51 Int. Cl.:

A01N 43/50 (2006.01) **A01P 3/00** (2006.01)
A01N 43/52 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
C07D 233/22 (2006.01)
C07D 235/02 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2003 E 03787546 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 1531674**

54 Título: **Imidazoles 2,4,5-trisustituídos y su uso como agentes antimicrobianos**

30 Prioridad:

19.08.2002 CA 2398765

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

22.09.2014

73 Titular/es:

**LORUS THERAPEUTICS INC. (100.0%)
2 MERIDIAN ROAD
TORONTO, ONTARIO M9W 4Z7, CA**

72 Inventor/es:

**HUESCA, MARIO;
AL-QAWASMEH, RAED;
YOUNG, AIPING H. y
LEE, YOON**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 497 116 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

Imidazoles 2,4,5-trisustituídos y su uso como agentes antimicrobianos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere al campo de los compuestos antimicrobianos y, en particular, al uso de compuestos de imidazol 2,4,5-trisustituídos en el tratamiento de infecciones microbianas.

Antecedentes de la invención

10 Actualmente existe la necesidad urgente de compuestos con actividad antimicrobiana de amplio espectro para la preparación de nuevos agentes antimicrobianos. La incidencia creciente de enfermedades infecciosas provocadas por patógenos microbianos tanto en de manera extrahospitalaria como en hospitales es un problema sanitario mundial. Se notifican infecciones invasivas graves como la principal complicación en terapias contra el cáncer, así como trasplante de médula ósea y cirugías mayores. La infección también es un problema importante para los pacientes inmunocomprometidos con tumor maligno hematológico y/o SIDA.

15 Entre los patógenos bacterianos, recientemente ha habido un aumento significativo de la resistencia a múltiples fármacos. Por ejemplo, cepas de *Staphylococcus aureus* (resistentes a meticilina o SARM) y estafilococos negativos para la coagulasa (SNCo) se han vuelto resistentes a la mayoría de los antibióticos usados comúnmente, de manera que los únicos antibióticos activos de manera uniforme disponibles contra ellos son los glicopéptidos, vancomicina y teicoplanina. *S. aureus* es una de las causas principales de bacteriemia adquirida en el hospital que puede provocar una amplia gama de enfermedades que oscilan entre infecciones de la piel superficiales y enfermedades potencialmente mortales tales como infección del torrente sanguíneo, endocarditis y neumonía (Diekema *et al.* Clin. Infect. Dis. 2001, 32:S114-132). Otros patógenos humanos que han comenzado a desarrollar resistencia a múltiples antibióticos incluyen *Streptococcus pneumoniae* (la causa principal de infecciones intrahospitalarias) y *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (los patógenos respiratorios adquiridos de manera extrahospitalaria más comunes; Hoban *et al.* Clin. Infect. Dis. 2001, 32:S81-93).

25 Las infecciones fúngicas también se están convirtiendo en un problema sanitario importante por varios motivos, incluyendo el número limitado de agentes antifúngicos disponibles actualmente, la incidencia creciente de especies resistentes a agentes antifúngicos más antiguos y la población creciente de pacientes inmunocomprometidos que corren el riesgo de desarrollar infecciones fúngicas oportunistas. El aislado fúngico clínico más común es *Candida albicans* (que comprende aproximadamente el 19% de todos los aislados). En un estudio, aproximadamente el 40% de todas las muertes debidas a infecciones adquiridas en el hospital se debieron a hongos (Sternberg, Science, 1994, 266:1632-1634).

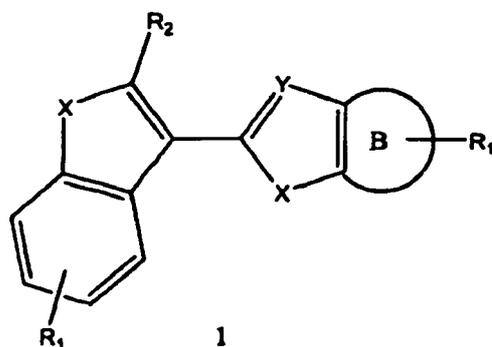
30 Por tanto, se necesitan nuevas clases de agentes antimicrobianos para tratar tanto la resistencia creciente entre los microbios a las terapias actuales como la falta de eficacia general de los antibióticos existentes contra organismos de crecimiento lento.

35 Se ha mostrado que compuestos heterocíclicos, especialmente derivados de azol heterocíclicos, tienen un amplio espectro de actividades biológicas. Una clase de compuestos con actividades biológicas interesantes son los imidazoles (derivados que contienen un azol heterocíclico de cinco miembros). Se ha notificado una variedad de actividades biológicas para los derivados de imidazol con diferentes patrones de sustitución (Lee *et al.* Nature 1994 327:739-745; Abdel-Meguid *et al.* Biochemistry, 1994, 33:11671; Heerding *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11:2061-2065; Bu *et al.* Tetrahedron Lett. 1996, 37:7331-7334; Lewis JR. Nat. Prod. Rep. 1999, 16:389-418; Lewis JR. Nat. Prod. Rep. 1998, 15:417-437 y 371-395).

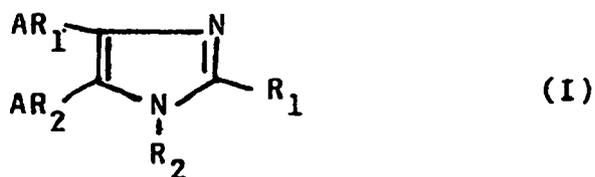
45 También se han notificado actividades biológicas para derivados de aril-imidazol, por ejemplo, estos compuestos pueden actuar como moduladores de la resistencia a múltiples fármacos en células cancerígenas (Zhang *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10:2603-2605), inhibidores de MAP cinasa p38 (Adams *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11:867-2870, McLay *et al.* Bioorg. Med. Chem. 2001, 9:537-554) y de citocinas (patentes estadounidenses n.^{os} 5.656.644; 5.686.455; 5.916.891; 5.945.418; y 6.268.370), e inhibidores del crecimiento bacteriano (Antolini *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9:1023-1028).

50 Informes recientes han indicado que los compuestos de triaril-imidazol pueden actuar como inhibidores de MAP cinasa p38 (por ejemplo, véase LoGrasso *et al.* Biochemistry. 1997, 36:10422-10427) y como moduladores de resistencia a múltiples fármacos en células cancerígenas (Sarshar *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10:2599-2601), sin embargo, estos compuestos han encontrado uso principalmente como reactivos de producción de color (patentes estadounidenses n.^{os} 4.089.747; 5.024.935; 5.047.318; 5.496.702; 5.514.550; y 5.693.589) y como iniciadores de la fotopolimerización (patentes estadounidenses n.^{os} 6.117.609 y 6.060.216), generalmente en forma dimérica.

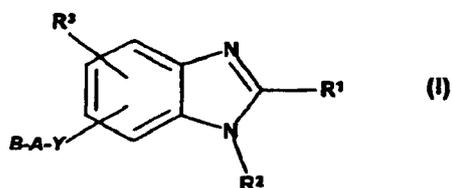
El documento WO 00/78761 (A1) da a conocer compuestos de imidazol antibacterianos que tienen la fórmula genérica I:



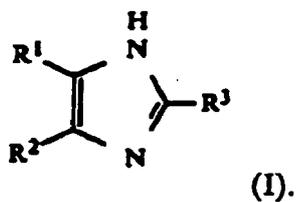
5 El documento EP 0077024 da a conocer compuestos de imidazol antiinflamatorios y antialérgicos que tienen la fórmula genérica I:



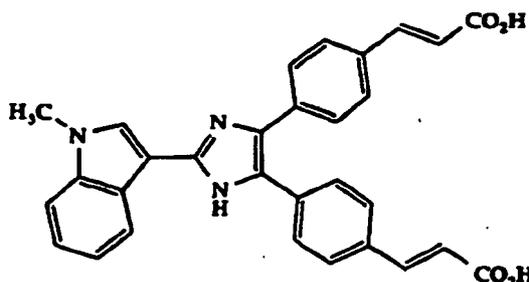
El documento WO 00/004023 (A1) da a conocer compuestos de bencimidazol para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de la microglía que tienen la fórmula genérica I:



10 El documento US 4.721.670 da a conocer compuestos de imidazol para su uso en el análisis cuantitativo de peróxido de hidrógeno que tienen la fórmula genérica I



El documento WO 98/27065 (A1) da a conocer un compuesto que tiene una actividad de modulación de la proteína tirosina fosfatasa que tiene la fórmula:

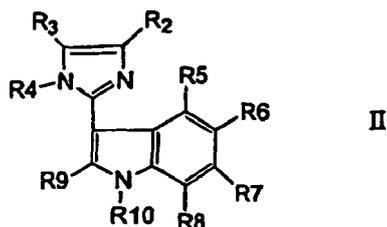


Esta información de los antecedentes se proporciona con el fin de que se conozca la información que el solicitante cree que es de posible relevancia para la presente invención. No se pretende necesariamente ninguna admisión, ni debe interpretarse, que ninguna información anterior constituye técnica anterior contra la presente invención.

Sumario de la invención

- 5 Un objeto de la presente invención es proporcionar una clase de compuestos que son derivados de imidazol 2,4,5-trisustituídos tal como se definen en las reivindicaciones que tienen actividad antimicrobiana.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural:



o una sal del mismo, en la que:

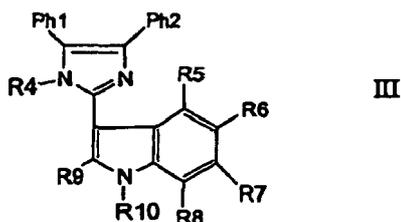
- 10 R2 y R3 son independientemente arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido

R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano;

- 15

R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo con la condición tal como se define en las reivindicaciones.

- 20 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural:



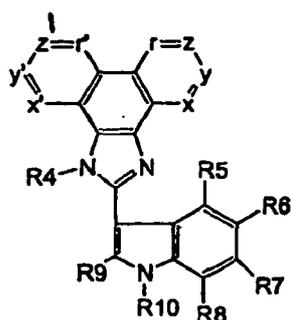
o una sal del mismo, en la que:

Ph1 y Ph2 se seleccionan independientemente de fenilo y fenilo sustituido;

- 25 R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano;

- 30 R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo; con la condición tal como se define en las reivindicaciones.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural:



VI

o una sal del mismo, en la que:

5 R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano;

R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o acilo;

10 x es CR11 o N;

y es CR12 o N;

z es CR13 o N;

r es CR14 o N;

r' es CR15 o N;

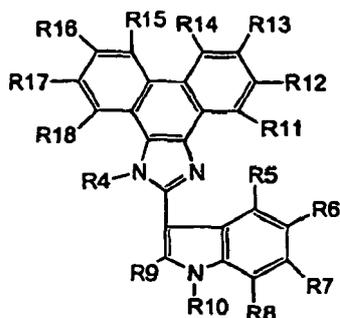
15 z' es CR16 o N;

y' es CR17 o N;

x' es CR18 o N;

20 R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano con la condición tal como se define en las reivindicaciones.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural:



VII

25 o una sal del mismo, en la que:

R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior,

alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, alquino inferior, alquino inferior sustituido, alquilalqueno, alquilalquino, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano;

5 R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, alquino inferior, alquino inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o acilo;

R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alquino inferior, alquilalqueno, alquilalquino, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano con la condición tal como se define en las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa el efecto bactericida de compuestos de fórmula I contra *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos (SARMC-1B).

15 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una clase de compuestos de imidazol 2,4,5-trisustituidos tal como se definen en las reivindicaciones y para su uso como agentes antimicrobianos. En el contexto de la presente invención, el término "antimicrobiano" se refiere a la inhibición, prevención o erradicación del crecimiento o la proliferación de bacterias y/u hongos y a la inhibición, prevención o erradicación del crecimiento o la proliferación de células infectadas con microbios.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

Los términos se definen tal como sigue:

25 El término "halógeno" se refiere a átomos de flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

El término "tiol" o "mercapto" se refiere al grupo -SH y -S(O)₀₋₂.

30 El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, o cíclico, de uno a diez átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 1-butilo (o 2-metilpropilo), ciclopropilmetilo, i-amilo, n-amilo, hexilo y similares.

35 El término "alquilo inferior sustituido" se refiere a alquilo inferior tal como se acaba de describir que incluye uno o más grupos tales como hidroxilo, tiol, alquiltiol, halógeno, alcoxilo, amino, amido, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, acilo, carboxilo, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, hetarilo, hetarilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilalqueno, alquilalquino, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, ciano. Estos grupos pueden unirse a cualquier átomo de carbono del resto alquilo inferior.

El término "alqueno inferior" se refiere a un grupo alqueno inferior de cadena lineal o ramificado, de dos a diez átomos de carbono.

40 El término "alqueno inferior sustituido" se refiere a alqueno inferior tal como se acaba de describir que incluye uno o más grupos tales como hidroxilo, tiol, alquiltiol, halógeno, alcoxilo, amino, amido, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, acilo, carboxilo, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, hetarilo, hetarilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo, alqueno inferior, alquino inferior, alquilalqueno, alquilalquino, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, ciano. Estos grupos pueden unirse a cualquier átomo de carbono del resto alquilo inferior.

45 El término "alquino inferior" se refiere a un grupo -CR'=CR''R''' en el que R', R'', R''' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o similares tal como se definen.

El término "alquinilo inferior," se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificado, de dos a diez átomos de carbono.

5 El término "alquinilo inferior sustituido" se refiere a alquinilo inferior tal como se acaba de describir que incluye uno o más grupos tales como hidroxilo, tiol, alquiltiol, halógeno, alcoxilo, amino, amido, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, acilo, carboxilo, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, hetarilo, hetarilo sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, ciano. Estos grupos pueden unirse a cualquier átomo de carbono del resto alquilo inferior.

10 El término "alquinilo" se refiere a un grupo $-C\equiv C-R'$; en el que R' se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o similares tal como se definen.

15 El término "alquilalquenilo" se refiere a un grupo $-R-CR'=CR''R'''$, en el que R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, $-(CR'=CR'')_n-$ o $-(C\equiv C)_n-$, en los que n es 1-8, R'' , R''' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, hetarilo o hetarilo sustituido tal como se definen a continuación.

El término "alquilalquinilo" se refiere a un grupo $-R-C\equiv CR'$ en el que R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, R' es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, hetarilo o hetarilo sustituido tal como se definen a continuación.

20 El término "alcoxilo" se refiere al grupo $-OR$, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido tal como se definen a continuación.

El término "alquiltio" indica el grupo $-SR$, $-S(O)_{n=1-2}R$, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido tal como se definen a continuación.

25 El término "acilo" se refiere a grupos $-C(O)R$, en los que R es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido.

El término "ariloxilo" se refiere a grupos $-OAr$, en los que Ar es un grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como se definen a continuación.

30 El término "amino" se refiere al grupo NRR' , en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo, cicloalquilo o hetarilo sustituido tal como se definen a continuación o acilo.

El término "amido" se refiere al grupo $-C(O)NRR'$, en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido tal como se definen a continuación.

35 El término "carboxilo" se refiere al grupo $-C(O)OR$, en el que R puede ser independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido y similares tal como se definen.

Los términos "arilo" o "Ar" se refieren a un grupo carbocíclico aromático que tiene al menos un anillo aromático (por ejemplo, fenilo o bifenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo o fenantrilo, 9-fluorenilo etc.).

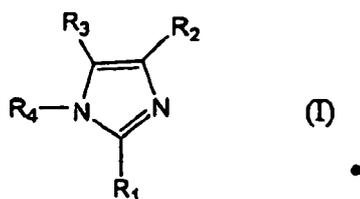
40 El término "arilo sustituido" se refiere un arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, trifluorometilo, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro, sulfamido o ciano.

45 El término "heterociclo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, morfolino, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftopiridilo, quinoxalilo, quinolinilo, indoliznilo, indanilo o benzo[b]tienilo) y que tiene al menos un heteroátomo, tal como N, O o S, dentro del anillo.

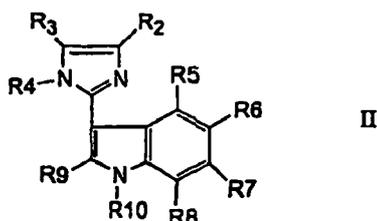
- 5 El término "heterociclo sustituido" se refiere a heterociclo opcionalmente sustituido con, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, trifluorometilo, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro, sulfamido o ciano y similares.
- 10 Los términos "heteroarilo" o "hetarilo" se refieren a un heterociclo en el que al menos un anillo heterocíclico es aromático.
- 10 El término "heteroarilo sustituido" se refiere a un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido con uno o más grupos funcionales, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, trifluorometilo, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro, sulfamido o ciano y similares.
- 15 El término "aralquilo" se refiere al grupo -R-Ar en el que Ar es un grupo arilo y R es grupo alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupo arilo pueden estar opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo, alquiltio, trifluorometilo, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, alquiltio, tiol, sulfamido y similares.
- 20 El término "heteroalquilo" se refiere al grupo -R-Het en el que Het es un grupo de heterociclo y R es un grupo alquilo inferior. Los grupos heteroalquilo pueden estar opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, alquiltio, tiol, sulfamido y similares.
- 25 El término "heteroarilalquilo" se refiere al grupo -R-HetAr en el que HetAr es un grupo heteroarilo y R alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxilo, alquiltio, arilo, ariloxilo, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, alquiltio, tiol, sulfamido y similares.
- 30 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico o policíclico que contiene de 3 a 15 carbonos. Para los grupos policíclicos, estos pueden ser múltiples anillos condensados en los que uno de los anillos distales puede ser aromático (por ejemplo, tetrahidronaftaleno, etc.).
- 30 El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que comprende uno o más sustituyente con, por ejemplo halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, trifluorometilo, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro, sulfamido o ciano y similares.
- 35 El término "cicloheteroalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono de anillo están sustituidos por un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o P).
- 40 El término "cicloheteroalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloheteroalquilo tal como se define en el presente documento que contiene uno o más sustituyentes, tales como halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, alquiltio, tiol, sulfamido y similares.
- 45 El término "alquilcicloalquilo" se refiere al grupo -R-cicloalquilo en el que cicloalquilo es un grupo cicloalquilo y R es un alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, alquiltio, tiol, sulfamido y similares.

I. Compuestos de imidazol 2,4,5-trisustituidos

La presente invención proporciona compuestos tal como se definen en las reivindicaciones que son compuestos de la fórmula general (I):



Una realización de la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula estructural:



o una sal del mismo, en la que:

- 5 R2 y R3 son independientemente arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido;

- 10 R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalqueno, alquilalquino, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano;

R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo con la condición tal como se define en las reivindicaciones.

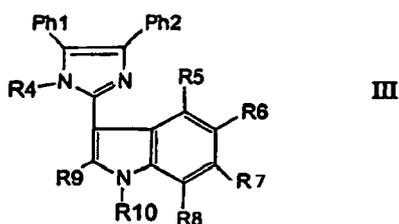
- 15 En otra realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula II, cuando R2 se selecciona de fenilo y fenilo sustituido, entonces R3 se selecciona de heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido, arilo distinto de fenilo y arilo sustituido distinto de fenilo sustituido o viceversa.

- 20 En otra realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula II, cuando R2 se selecciona de fenilo y fenilo sustituido, entonces R3 se selecciona de heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido o viceversa.

En otra realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula II, cuando R2 y R3 se seleccionan independientemente de fenilo y fenilo sustituido, entonces, i) R2 y R3 no son fenilo a la vez; o ii) R2 y R3 no tienen los mismos sustituyentes en la misma posición.

- 25 En otra realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula II, cuando R2 se selecciona de fenilo y fenilo sustituido con halo, alquilo o alcoxilo, entonces R3 se selecciona de un fenilo sustituido con un sustituyente distinto de halo, alquilo o alcoxilo.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula II incluye el compuesto de la fórmula estructural III:



- 30 o una sal del mismo, en la que:

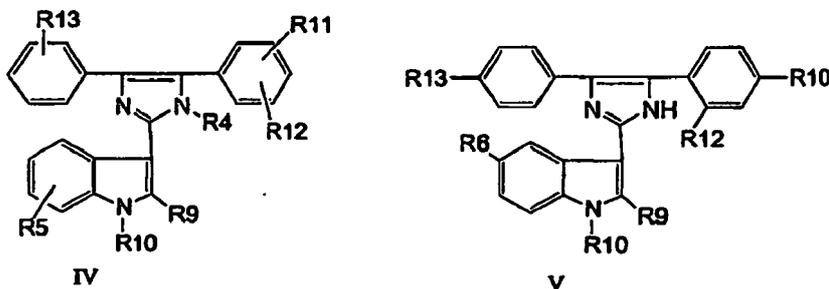
Ph1 y Ph2 se seleccionan independientemente de fenilo y fenilo sustituido;

5 R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano;

R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo,

con la condición tal como se define en las reivindicaciones.

10 En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula III se selecciona de:

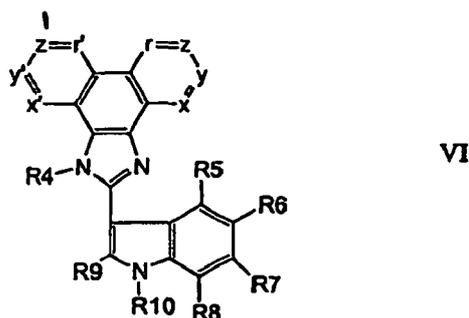


o una sal de los mismos, en las que:

15 R4, R5, R6, R9, R11, R12 y R13 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano;

R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo.

20 En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula I incluye el compuesto de la fórmula estructural:



o una sal del mismo, en la que:

25 R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano;

x es CR11 o N;

30 y es CR12 o N;

z es CR13 o N;

r es CR14 o N;

r' es CR15 o N;

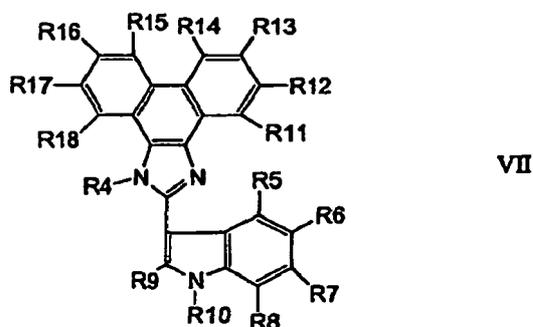
z' es CR16 o N;

5 y' es CR17 o N;

x' es CR18 o N;

R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, alquino inferior, alquino inferior sustituido, alquilalqueno, alquilalquino, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano con la condición tal como se define en las reivindicaciones.

Otra realización de la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula estructural:



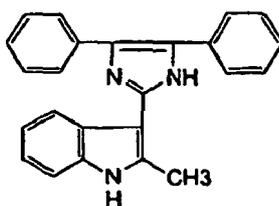
o una sal del mismo, en la que:

15 R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, alquino inferior, alquino inferior sustituido, alquilalqueno, alquilalquino, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano;

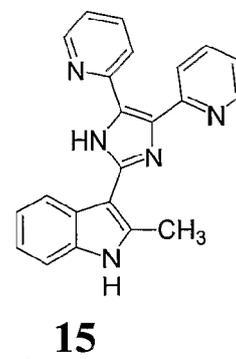
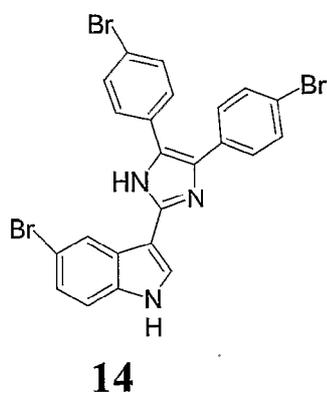
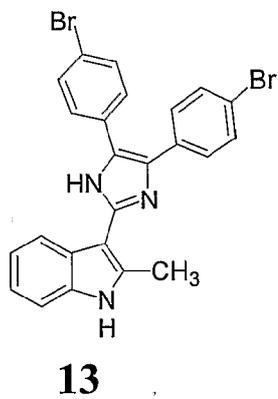
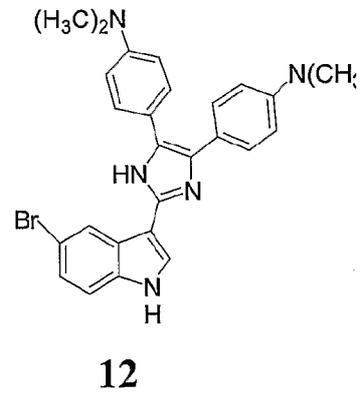
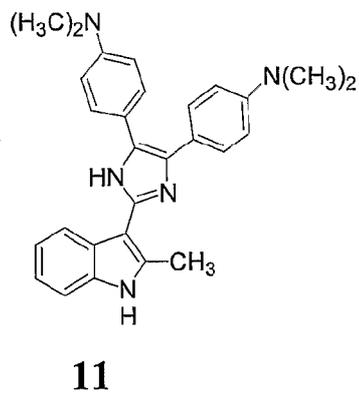
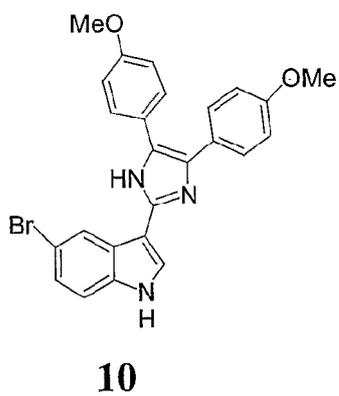
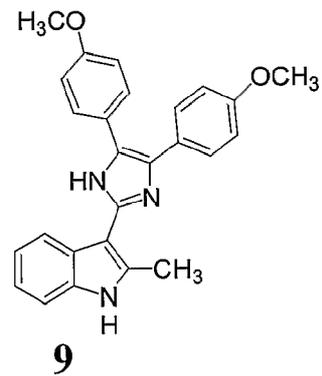
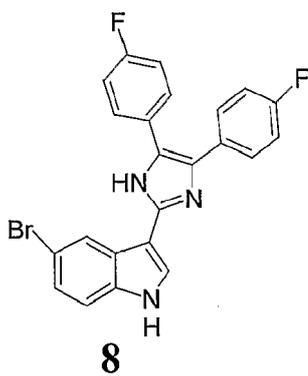
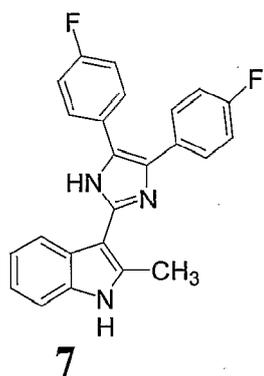
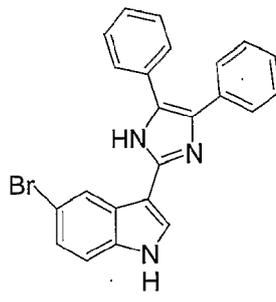
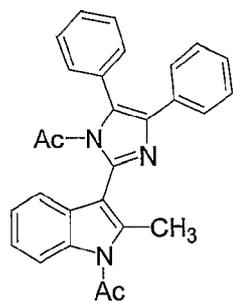
20 R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o acilo;

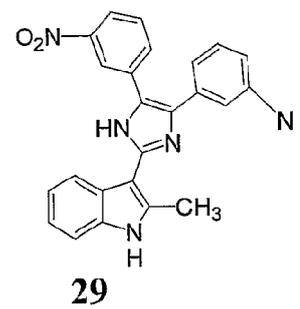
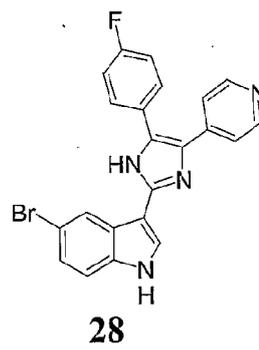
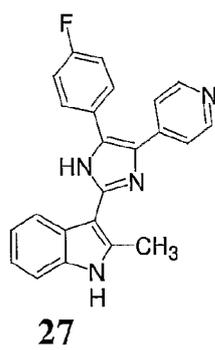
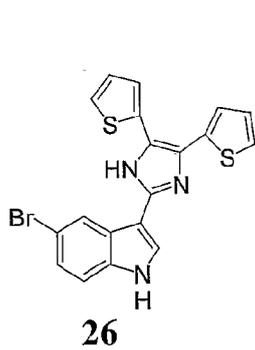
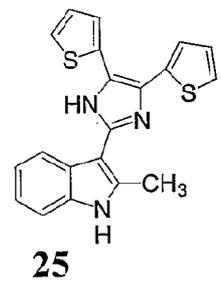
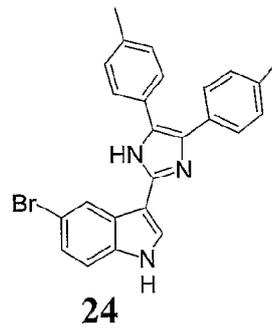
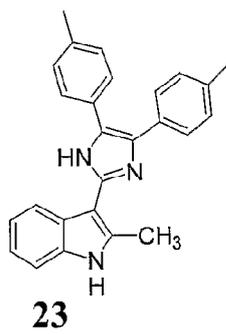
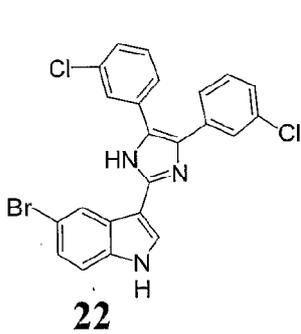
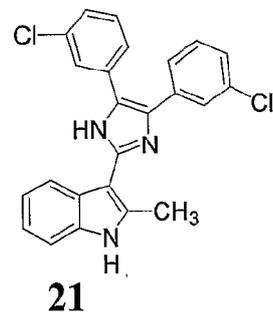
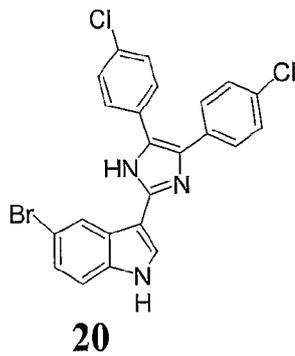
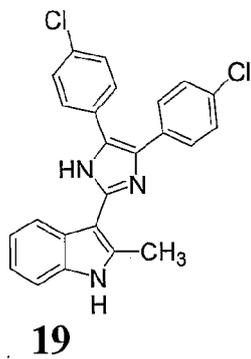
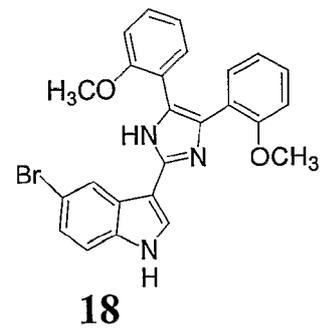
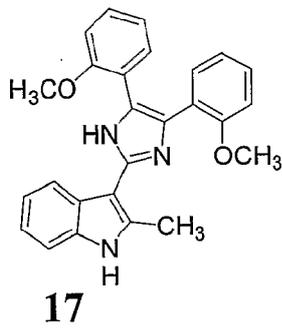
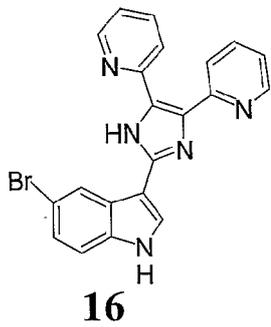
R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, alquino inferior, alquino inferior sustituido, alquilalqueno, alquilalquino, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano con la condición tal como se define en las reivindicaciones.

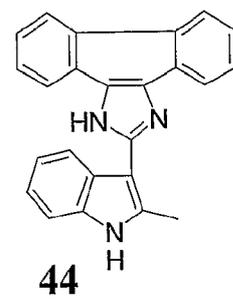
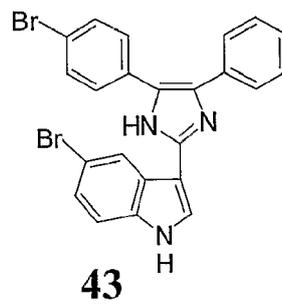
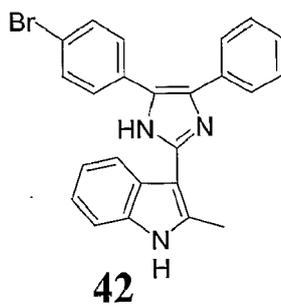
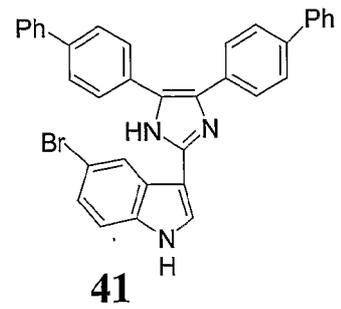
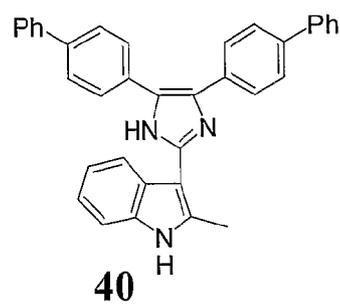
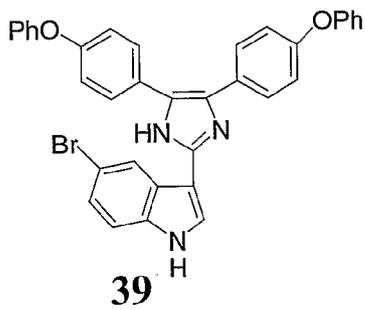
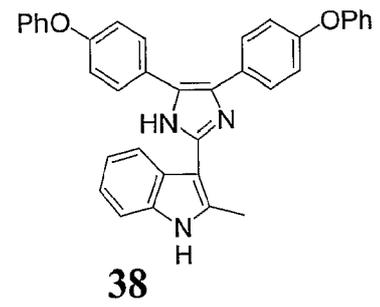
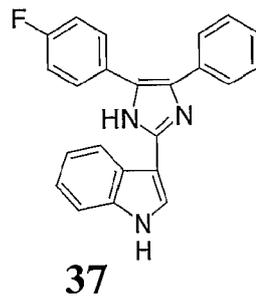
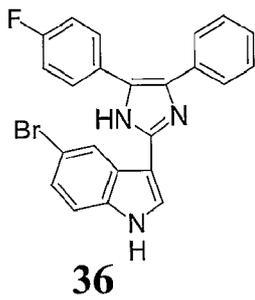
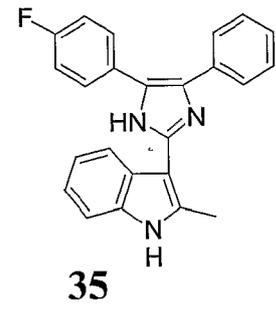
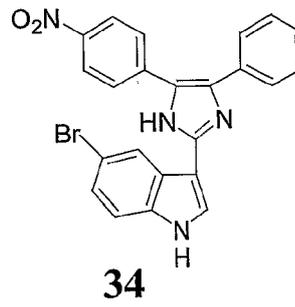
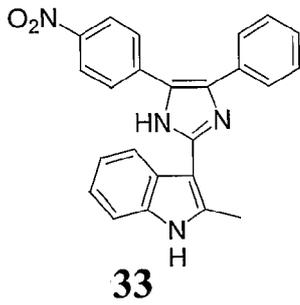
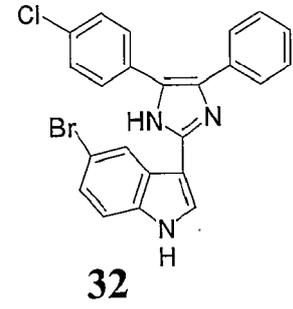
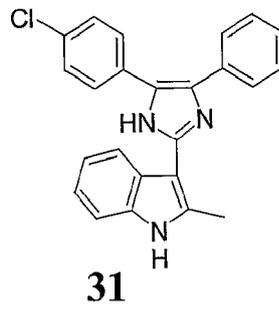
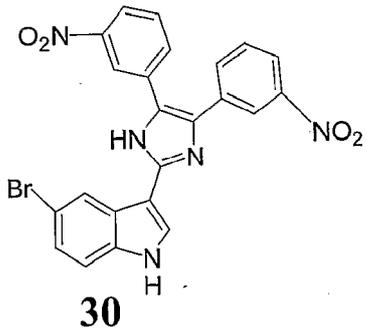
Los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes compuestos a modo de ejemplo:

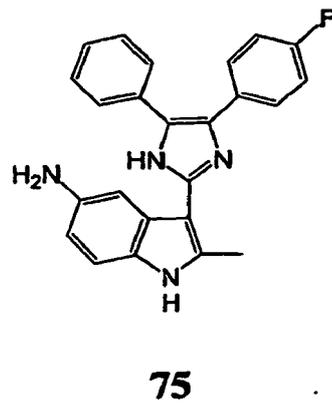
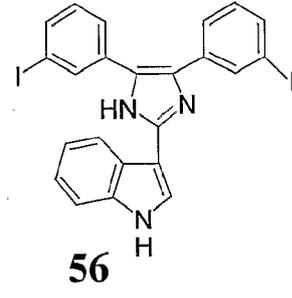
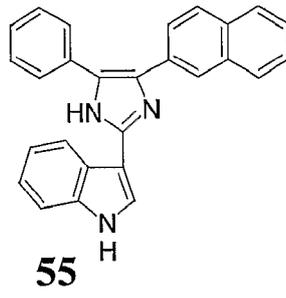
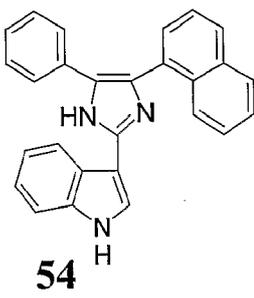
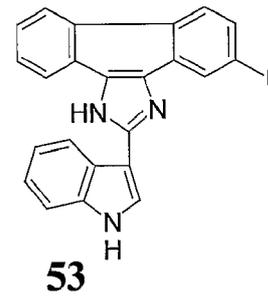
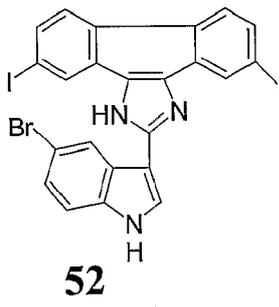
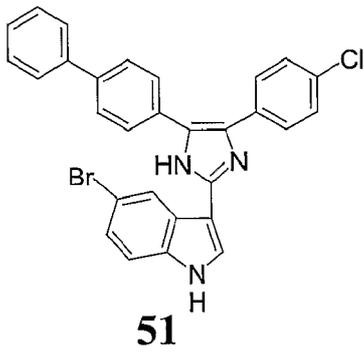
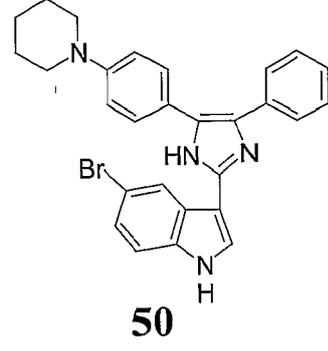
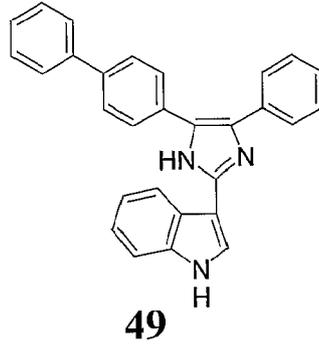
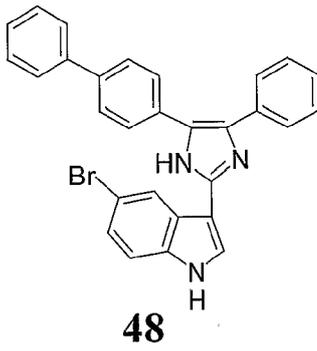
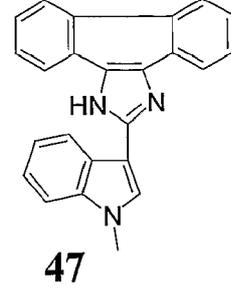
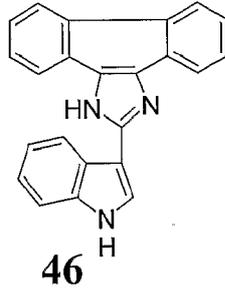
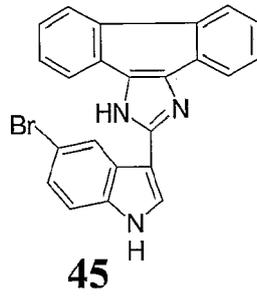


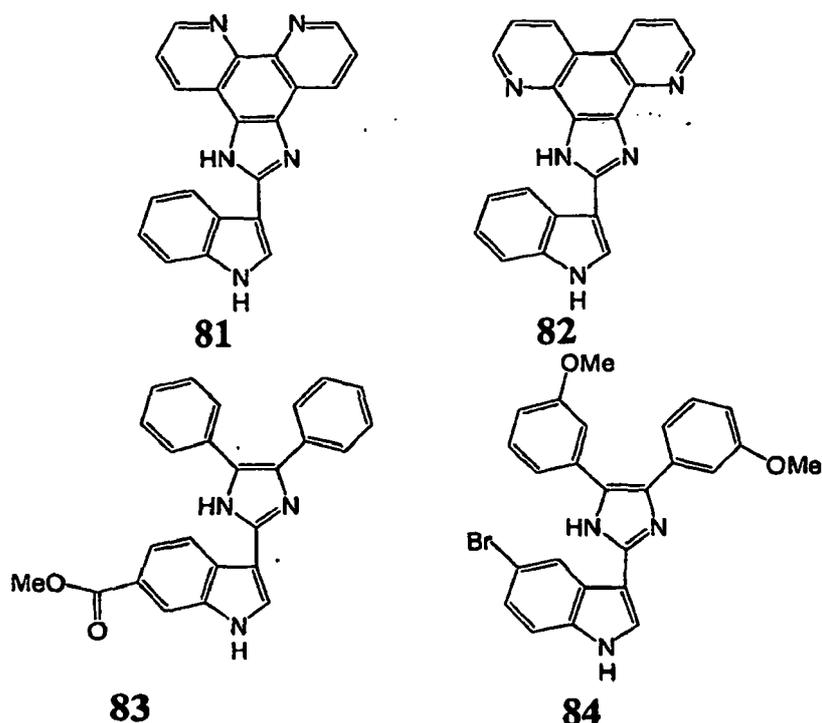
2











La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos en las reivindicaciones. Los compuestos según la presente invención pueden presentar un grupo funcional suficientemente ácido, uno suficientemente básico o ambos grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con varias bases orgánicas e inorgánicas y varios ácidos orgánicos e inorgánicos, para formar sales farmacéuticamente aceptables.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sal de un compuesto de fórmula I, que es sustancialmente no tóxica para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción del compuesto de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptables. Tales sales se conocen como las sales de adición de ácido y de adición de base.

Los ácidos empleados comúnmente para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son las de sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxi-butirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico y metanosulfónico ácido.

Las sales de grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las que el nitrógeno de amino porta un grupo orgánico adecuado tal como un resto alquilo, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido o aralquilo.

Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o metales alcalinos o alcalinotérreos, y similares. Por tanto, las bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares.

Un experto en la técnica entenderá que el contraíón particular que forma una parte de una sal de esta invención habitualmente no es de naturaleza crítica, siempre que la sal como un todo sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraíón no contribuya a cualidades indeseadas de la sal como un todo. La presente invención

abarca además los solvatos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I. Muchos de los compuestos de fórmula I pueden combinarse con disolventes tales como agua, metanol, etanol y acetonitrilo para formar solvatos farmacéuticamente aceptables tales como el hidrato, metanolato, etanolato y acetonitrilato correspondientes.

5 Los compuestos de la presente invención pueden tener múltiples centros asimétricos (quirales). Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención aparecen como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todas las formas asimétricas, isómeros individuales y combinaciones de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención.

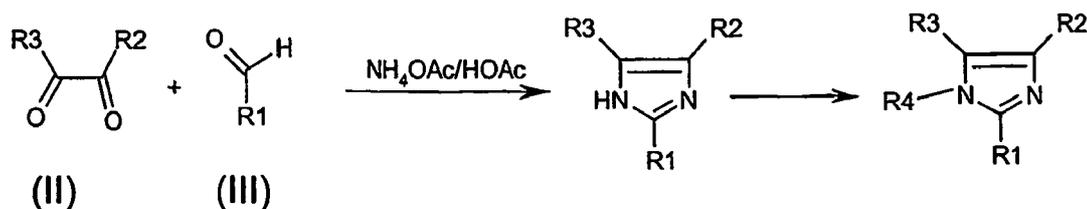
10 Un experto en la técnica entenderá fácilmente que si la estereoquímica de un compuesto de fórmula I es crítica para su actividad, entonces la estereoquímica relativa del compuesto se establece pronto durante la síntesis para evitar problemas posteriores de separación de estereoisómeros. La manipulación adicional de la molécula empleará entonces procedimientos estereoespecíficos de modo que se mantenga la quiralidad deseada.

15 Los ésteres o amidas metabólicamente lábiles, no tóxicos de un compuesto de fórmula I son aquéllos que se hidrolizan *in vivo* para proporcionar el compuesto de fórmula I y un alcohol o una amina farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de ésteres metabólicamente lábiles incluyen ésteres formados con alcanoles (1-6 C), en los que el resto de alcohol puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alcoxilo (1-8 C), por ejemplo metanol, etanol, propanol y metoxietanol. Los ejemplos de amidas metabólicamente lábiles incluyen amidas formadas con aminas tales como metilamina.

20 II. Preparación de compuestos de fórmula I

Tal como se conoce en la técnica, pueden prepararse compuestos de triaril-imidazol mediante varias técnicas habituales. Por tanto, pueden prepararse compuestos de fórmula I mediante varios métodos de síntesis generales, por ejemplo, tal como se describe en Grimmett, (Grimmett, M.R., Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reaction, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, A. R. Katrizky y C. W. Rees, eds., Vol. 5, Pergamon Press, Oxford, 1984, págs. 457-498; Grimmett, M. R., Imidazole and Benzimidazole Synthesis, Academic Press, San Diego CA, 1997).

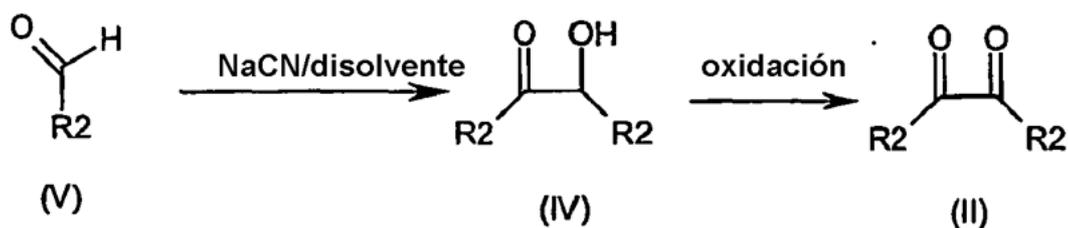
25 En una realización de la presente invención, se preparan compuestos de fórmula I mediante síntesis en disolución o fase sólida, haciendo reaccionar una diona de fórmula II con el aldehído (III) a temperatura elevada en presencia de acetato de amonio en ácido acético (véanse, por ejemplo, Krieg *et al.*, Naturforsch. 1967, 22b:132; Sarshar *et al.*, Tetrahedron Lett. 1996, 37:835-838).



35 Los compuestos de fórmula (II) y (III) o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse usando procedimientos habituales conocidos por un experto en la técnica relevante. Por tanto, pueden prepararse compuestos de fórmula II, mediante varios métodos de síntesis generales, por ejemplo, tal como se describe en: Fischer *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 4208-4210); Guijarro *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4155-4157); Chi *et al.* (Synth. Comm. 1994, 24(15), 2119-2122) y Armesto *et al.* (Synthesis, 1988, 799-801).

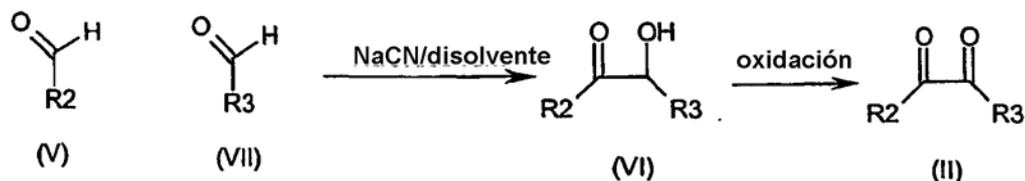
También pueden prepararse compuestos de fórmula II:

40 i) oxidando un compuesto de fórmula (IV). Pueden prepararse, a su vez, compuestos de fórmula (IV), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con cianuro de sodio en presencia de un disolvente tal como se muestra a continuación, en la que R2 es tal como se definió anteriormente:



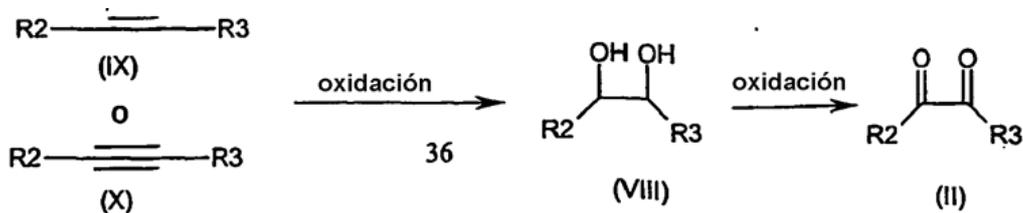
o,

- ii) oxidando un compuesto de fórmula (VI). Pueden prepararse, a su vez, compuestos de fórmula (VI), tratando un compuesto de fórmula (V) y un compuesto de fórmula (VII) con cianuro de sodio en presencia de un disolvente tal como se muestra a continuación, en la que R2 y R3 son tal como se definieron anteriormente:



o,

- iii) oxidando un compuesto de fórmula (VIII). Pueden prepararse, a su vez, compuestos de fórmula (VIII) oxidando un compuesto de fórmula (IX) o (X) tal como se muestra a continuación, en la que R2 y R3 son tal como se definieron anteriormente:

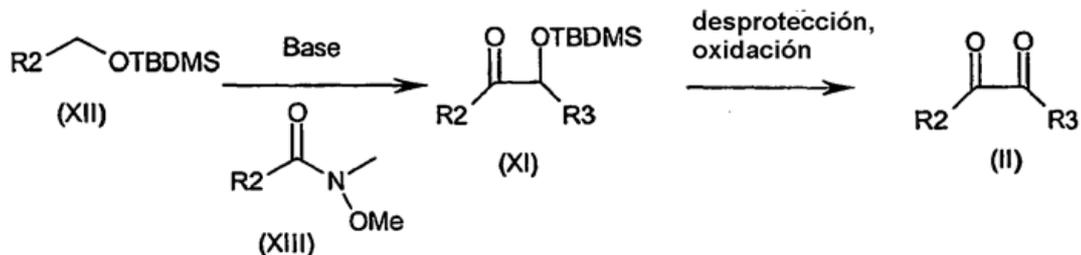


o,

- iv) oxidando un compuesto de fórmula (X) usando PdCl₂ en DMSO,

o,

- v) desprotegiendo y oxidando un compuesto de fórmula (XI). Pueden prepararse, a su vez, compuestos de fórmula (XI) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de una base adecuada:

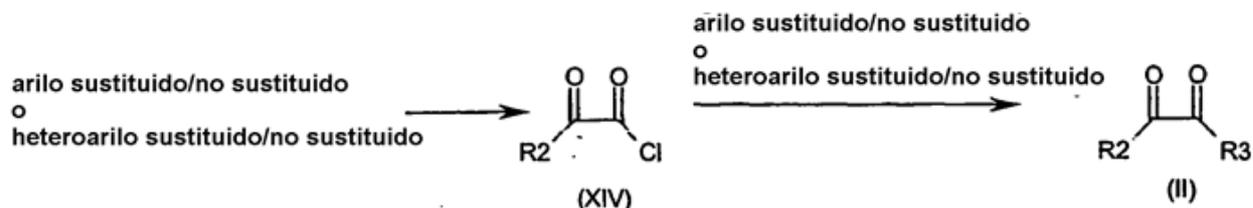


en las que R2 y R3 son independientemente arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

o,

- vi) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido

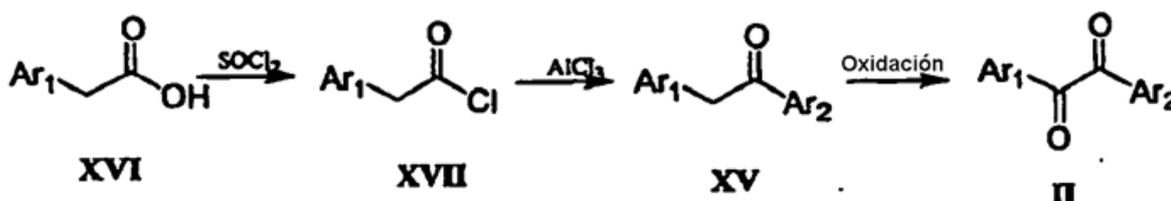
o no sustituido en condiciones de acilación de Friedel-Crafts o mediante desplazamiento nucleófilo del cloruro en el compuesto de fórmula XIV. Pueden prepararse, a su vez, compuestos de fórmula (II) haciendo reaccionar un arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido con cloruro de oxalilo en condiciones de acilación de Friedel-Crafts:



en las que R2 y R3 son independientemente arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

o

10 vii) oxidando un compuesto de fórmula (XV). Se preparan, a su vez, compuestos de fórmula (XV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con cloruro de tionilo en benceno con dimetilformamida catalítica para formar un producto intermedio (XVII). Este producto intermedio (XVII) se usa entonces directamente sin purificación en una reacción de Friedel-Crafts para producir la cetona (XV).



III. Actividad antimicrobiana de los compuestos según la invención

15 La actividad antimicrobiana de un compuesto candidato según la invención puede someterse a prueba usando técnicas habituales conocidas en la técnica. Según la presente invención, la actividad antimicrobiana mostrada por un compuesto candidato puede ser actividad antibacteriana, actividad antifúngica, o actividad tanto antibacteriana como antifúngica. Tal como se conoce en la técnica, la actividad antimicrobiana de un compuesto puede dar como resultado la destrucción de células microbianas (es decir, actividad bactericida y/o fungicida), o puede dar como resultado la ralentización o la detención del crecimiento de células microbianas (es decir, actividad bacteriostática o fungistática). Por tanto, los compuestos según la invención pueden ser bactericidas y/o fungicidas o pueden ser bacteriostáticos y/o fungistáticos. Los compuestos de la presente invención que ralentizan o detienen el crecimiento de células microbianas pueden ser útiles en tratamientos de combinación con otros agentes antimicrobianos conocidos.

A. Pruebas in vitro

25 En la técnica se conocen bien métodos *in vitro* de determinación de la capacidad de compuestos candidatos para inhibir, prevenir o erradicar el crecimiento de células microbianas. En general, estos métodos implican poner en contacto un cultivo de las células de interés con diversas concentraciones del compuesto candidato y monitorizar el crecimiento del cultivo celular en relación con un cultivo control no tratado. En tales pruebas también puede incluirse un segundo cultivo control que comprende células que se han puesto en contacto con un agente antimicrobiano conocido, si se desea.

35 Por ejemplo, la capacidad de un compuesto candidato según la invención para inhibir el crecimiento de células microbianas puede determinarse fácilmente mediante la medición de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del compuesto. La CIM se define como la menor concentración que inhibe el crecimiento del organismo en un grado predeterminado. Por ejemplo, un valor de CIM₁₀₀ se define como la menor concentración que inhibe completamente el crecimiento del organismo, mientras que un valor de CIM₉₀ se define como la menor concentración que inhibe el crecimiento en un 90% y un valor de CIM₅₀ se define como la menor concentración que inhibe el crecimiento en un 50%. Los valores de CIM se expresan en ocasiones como intervalos, por ejemplo, el NUC₁₀₀ para un compuesto puede expresarse como la concentración a la que no se observa crecimiento o como un intervalo entre la concentración a la que no se observa crecimiento y la concentración de la dilución inmediatamente a continuación.

40 Normalmente, las CIM antibacterianas para compuestos candidatos se miden usando un ensayo de macro o

microdilución en caldo (véase Amsterdam, D. (1996) "Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media," págs. 52-111. En Loman, V., ed. Antibiotics in Laboratory Medicine, 4ª ed. Williams y Wilkins, Baltimore, MD). El Comité Nacional para las Normas de Laboratorios Clínicos (NCCLS) proporciona una prueba de susceptibilidad antibacteriana normalizada como NCCLS, 2000; documento M7-A58.

- 5 En el método de microdilución en caldo clásico, el compuesto antibacteriano candidato se diluye en medio de cultivo en una placa de microtitulación de 96 pocillos cubierta, estéril. Se diluye un cultivo durante la noche de una única colonia bacteriana en medio estéril de manera que, tras la inoculación, cada pocillo en la placa de microtitulación contiene un número apropiado de unidades formadoras de colonia (UFC)/ml (normalmente, de aproximadamente 5×10^5 UFC/ml). También se incluye sólo medio de cultivo (que no contiene bacterias) como control negativo para cada placa y a menudo se incluyen antibióticos conocidos como controles positivos. La placa de microtitulación inoculada se incuba posteriormente a una temperatura apropiada (por ejemplo, 35°C - 37°C durante 16-48 horas). Entonces se determina al turbidez de cada pocillo mediante inspección visual y/o midiendo la absorbancia o la densidad óptica (DO), a 595 nm o 600 nm usando un lector de microplacas y se usa como indicación del grado de crecimiento bacteriano.
- 10
- 15 Las técnicas para determinar los valores de la CIM antifúngica para compuestos candidatos son similares a los explicados de manera resumida anteriormente para las CIM antibacterianas e incluyen métodos tanto de macrodilución como de microdilución (véase, por ejemplo, Pfaller, M.A., Rex, J.H., Rinaldi, M.G., Clin. Infect. Dis., (1997) 24:776-84). El NCCLS ha propuesto un método de prueba de la susceptibilidad antifúngica normalizado, NCCLS M27-T (véanse, Ghannoum, M.A., Rex, J.H. y Galgiani J.N., J. Clin. Microbiol., (1996) 34:489-495; Pfaller, M.A. y Yu, W.L., Infect. Dis. Clin. North Amer., (2001) 15:1227-1261).
- 20

Según una realización de la presente invención, se considera que un compuesto tal como se define en las reivindicaciones tiene un efecto antimicrobiano contra un microorganismo dado, cuando se usa solo, cuando la CIM del compuesto para la inhibición completa del crecimiento del organismo es menor de aproximadamente 75 µg/ml. En una realización, el compuesto tiene una CIM menor de aproximadamente 50 µg/ml para el microorganismo relevante. En otra realización, el compuesto tiene una CIM menor de aproximadamente 35 µg/ml. En otras realizaciones, el compuesto tiene una CIM menor de aproximadamente 25 µg/ml, menor de aproximadamente 16 µg/ml y menor de aproximadamente 12,5 µg/ml para el microorganismo relevante.

25

Los efectos antimicrobianos también pueden expresarse como el porcentaje (%) de inhibición del crecimiento de un microorganismo dado a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado mediante el tratamiento con una única concentración de un compuesto candidato. Este método proporciona un método rápido de evaluación de la capacidad de un compuesto para inhibir el crecimiento microbiano, por ejemplo, antes de realizar pruebas de mayor profundidad, tales como pruebas *in vivo* o determinaciones de CIM. En una realización de la presente invención, se considera que un compuesto candidato es un posible agente antimicrobiano cuando puede inhibir el crecimiento de un microorganismo dado en aproximadamente un 25% cuando se usa a una concentración de aproximadamente 25 µg/ml, evaluándose el crecimiento del microorganismo a lo largo de un periodo de 48 horas.

30

35

Un experto en la técnica apreciará que los compuestos que muestran escasa actividad antimicrobiana cuando se usan solos (por ejemplo, un compuesto que tiene una CIM de >128 µg/ml) todavía puede ser capaz de ejercer una buena actividad antimicrobiana cuando se usa en combinación con uno o más agentes antimicrobianos conocidos. Por ejemplo, el compuesto puede sensibilizar las células microbianas frente a la acción del otro/de los otros agente(s), puede actuar de manera sinérgica con el/los agente(s) o puede potenciar de otro modo la actividad del/de los agente(s).

40

Como tales, muchos compuestos antimicrobianos muestran efectos máximos cuando se usan en combinación con un segundo fármaco. Los efectos pueden ser simplemente aditivos o pueden ser sinérgicos. Por ejemplo, un compuesto que muestra sólo efectos bacteriostáticos cuando se usa aislado puede volverse bactericida cuando se usa en combinación con un segundo compuesto antibacteriano. Por tanto, la presente invención contempla que la actividad antimicrobiana de un compuesto tal como se define en las reivindicaciones puede potenciarse por la presencia de otro compuesto tal como se define en las reivindicaciones, o por la presencia de otro agente antimicrobiano conocido. Alternativamente, el compuesto tal como se define en las reivindicaciones puede potenciar el efecto antimicrobiano de otros agentes antimicrobianos. En la técnica se conocen bien métodos de prueba para determinar efectos sinérgicos y/o aditivos entre dos o más compuestos.

45

50

Por ejemplo, puede usarse la concentración inhibitoria fraccionada (CIF) para evaluar la presencia o la ausencia de sinergia entre dos compuestos antibacterianos (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.288.212). Las CIF se determinan en placas de microtitulación de manera similar a las CIM, excepto en que las CIF se realizan usando una valoración en tablero de ajedrez de, por ejemplo, compuestos candidatos en una dimensión y antibióticos conocidos en la otra dimensión. La CIF se calcula evaluando el impacto de un antibiótico sobre la CIM del otro y viceversa. Tal como se usa en el presente documento, la CIF puede determinarse tal como sigue:

55

$$\text{CIF} = \frac{\text{CIM (compuesto candidato en combinación)}}{\text{CIM (compuesto candidato solo)}} + \frac{\text{CIM (antibiótico conocido en combinación)}}{\text{CIM (antibiótico conocido solo)}}$$

Un valor de CIF igual a uno indica que la influencia de los compuestos es aditiva y un valor de CIF menor de uno indica sinergia. Para la sinergia se obtiene normalmente un valor de CIF menor de 0,5.

B. Pruebas in vivo

5 La capacidad de un compuesto tal como se define en las reivindicaciones para actuar como agente antimicrobiano también puede someterse a prueba *in vivo* usando técnicas habituales. En la técnica se conocen varios modelos de animales que son adecuados para someter a prueba la actividad de compuestos antimicrobianos y están fácilmente disponibles.

10 Los ejemplos representativos de modelos de animales adecuados para someter a prueba la actividad antimicrobiana de un compuesto tal como se define en las reivindicaciones *in vivo* incluyen, pero no se limitan a, ratón inmunosuprimido como modelo de infección aguda por *Staphylococcus aureus*, ratón quemado o ratón neutropénico como modelo para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y ratón lactante para infección por *Vibrio cholerae* del intestino (Klose, *et al.*, (2000), Trends Microbiol., 8:189-91).

15 Otros ejemplos de modelos y procedimientos adecuados para las pruebas *in vivo* de compuestos antibacterianos se describen en Iwahi, T., *et al.*, J. Med. Microbiol., (1982) 15:303-316; Michie, H.R., J. Antimicrob. Chemother., (1998) 41:47-49; Yanke, S.J., *et al.*, Can. J. Microbiol., (2000) 46:920-926; Shibata, K., *et al.*, J. Antimicrob. Chemother., (2000) 45:379-82; Totsuka, K., *et al.*, J. Antimicrob. Chemother., (1999) 44:455-60; Goto, Y., *et al.*, Int. J. Antimicrob. Agents., (1999) 11:39-46.

20 Los ejemplos representativos de modelos de animales adecuados para someter a prueba la actividad antifúngica de un compuesto tal como se define en las reivindicaciones *in vivo* incluyen, pero no se limitan a, el modelo de ratón de inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y un modelo de lechón SPF privado de calostro para detectar la infección por *Cryptosporidium parvum*, un modelo de conejo granulocitopénico de candidiasis diseminada (véanse, por ejemplo, Walsh, *et al.*, J. Infect. Dis., 1990, 161:755-760; Thaler, *et al.*, J. Infect. Dis., 1988, 158:80), un modelo de ratón de aspergilosis diseminada (véase, por ejemplo, Arroyo, *et al.*, Antimicrob. Agents Chemother., 1977, págs. 21-25) y un modelo de rata neutropénica de candidiasis diseminada (véase, por ejemplo, Lechner, *et al.*, Am. J. Physiol. (Lung Cell. Mol. Physiol.) 1994, 10:1-8).

25 En la técnica se conocen bien métodos para realizar pruebas *in vivo* para determinar la actividad de compuestos antimicrobianos. Normalmente, las pruebas *in vivo* comprenden introducir un microorganismo seleccionado en el modelo de animal apropiado en una cantidad suficiente para provocar infección seguido por la administración de una o más dosis del compuesto de prueba tal como se define en las reivindicaciones. Los métodos de administración variarán dependiendo del compuesto que esté empleándose, pero pueden ser, por ejemplo, mediante infusión en bolo en una vena adecuada (tal como la vena de la cola de ratones o ratas), o mediante administración oral. Los animales tratados con un agente antimicrobiano conocido y/o con una disolución control de tampón o solución salina sirven como controles. Pueden administrarse dosis repetidas del compuesto de prueba al animal, si es necesario, a intervalos de tiempo apropiados. Los animales se monitorizan después diariamente para determinar la mortalidad.

30 Según la presente invención, se considera que un compuesto tal como se define en las reivindicaciones ejerce un efecto antimicrobiano *in vivo* si da como resultado una disminución de la mortalidad de al menos aproximadamente el 15% en un animal tratado en comparación con un animal de prueba. En una realización de la presente invención, el compuesto tal como se define en las reivindicaciones da como resultado una disminución de la mortalidad de al menos aproximadamente el 25% en el animal tratado. En otra realización, el compuesto da como resultado una disminución de la mortalidad de al menos aproximadamente el 40%. En otras realizaciones, el compuesto da como resultado una disminución de la mortalidad de al menos aproximadamente el 50%, 60%, 70%, 80% y el 90% en el animal tratado.

IV. Pruebas de toxicidad

45 Es importantes que los compuestos antimicrobianos de la presente invención presenten baja toxicidad *in vivo*. En la técnica se conocen bien pruebas de toxicidad para posibles fármacos (véase, por ejemplo, Hayes, A.W., ed., (1994), Principles and Methods of Toxicology, 3ª ed., Raven Press, NY; Maines, M., ed., Current Protocols in Toxicology, John Wiley & Sons, Inc., NY).

50 Pueden realizarse pruebas de toxicidad tras una única dosis *in vitro* de un compuesto tal como se define en las reivindicaciones usando líneas celulares de mamífero (véase, por ejemplo, Ekwall, B., Ann. N.Y. Acad. Sci., (1983) 407:64-77). La selección de una línea celular apropiada depende de la posible aplicación del compuesto candidato y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

5 Pueden realizarse pruebas de toxicidad *in vivo* mediante metodología habitual. Por ejemplo, inyectando concentraciones variables del compuesto candidato en un modelo de animal apropiado. El compuesto puede inyectarse una vez, o la administración puede repetirse a lo largo de varios días. Los efectos tóxicos del compuesto pueden evaluarse a lo largo de un periodo de tiempo apropiado monitorizando el estado de salud general y el peso corporal de los animales. Tras completarse el periodo de evaluación, pueden sacrificarse los animales y determinarse el aspecto y el peso de los órganos relevantes.

Según una realización de la presente invención, un compuesto tal como se define en las reivindicaciones para su uso *in vivo* muestra tanto buena actividad antimicrobiana como baja o ninguna toxicidad a la concentración a la que se administraría como agente antimicrobiano.

10 V. Usos de los compuestos antimicrobianos tal como se definen en las reivindicaciones

La presente invención proporciona el uso de uno o más compuestos tal como se definen en las reivindicaciones para la inhibición, prevención o erradicación del crecimiento y/o la proliferación de bacterias y/u hongos, o bien solos o en combinación con uno o más de otros compuestos tal como se definen en las reivindicaciones o agentes antimicrobianos conocidos.

15 Por tanto, en una realización, la presente invención proporciona un método de inhibición del crecimiento bacteriano poniendo en contacto una bacteria con una cantidad eficaz de uno o más compuestos tal como se definen en las reivindicaciones. Los compuestos tal como se definen en las reivindicaciones pueden tener una actividad antibacteriana de amplio espectro, en cuyo caso pueden usarse contra bacterias Gram-positivas o Gram-negativas. Los ejemplos representativos de bacterias que pueden inhibirse mediante los compuestos tal como se definen en las
20 reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, *Corynebacterium xerosis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* O157:H7, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de neumococos, *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* K147, *Staphylococcus epidermidis*,
25 *Staphylococcus typhimurium*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium tuberculosis* y otras bacterias de tinción ácido-resistente (es decir *M. africanum*, *M. avium-intracellulare*, *M. pneumoniae*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. phlei*), *Bacillus anthracis* y otros bacilos y cocos que forman endosporas. En una realización de la presente invención, los compuestos se usan contra bacterias Gram-positivas.

30 Está bien establecido en el campo de la microbiología que muchas cepas de bacterias resistentes a múltiples fármacos han surgido en el pasado reciente y seguirán surgiendo con el uso continuado de antibióticos habituales. Los ejemplos de cepas de bacterias resistentes conocidas actualmente incluyen *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), estafilococos resistentes a meticilina y negativos para la coagulasa (SRMNC), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, neumococos resistentes a penicilina y *Enterococcus faecium* resistentes a múltiples fármacos. La presente invención, por tanto, contempla el uso de compuestos tal como se definen en las
35 reivindicaciones en la inhibición del crecimiento de tales cepas resistentes a múltiples fármacos. En una realización de la presente invención, se usan compuestos tal como se definen en las reivindicaciones para inhibir el crecimiento de cepas de bacterias resistentes a múltiples fármacos. En otra realización, los compuestos se usan para inhibir el crecimiento de SARM.

40 Según una realización de la presente invención, pueden administrarse uno o más compuestos tal como se definen en las reivindicaciones en una cantidad terapéuticamente eficaz solos o en combinación con uno o más de otros agentes antibacterianos a un sujeto con un trastorno bacteriano. Por tanto, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los compuestos tal como se definen en las reivindicaciones en el tratamiento de infecciones bacterianas y enfermedades y trastornos relacionados con bacterias. Los ejemplos de enfermedades y trastornos relacionados con bacterias que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se
45 limitan a, tuberculosis, meningitis, úlceras, septicemia, bacteriemia, fibrosis quística, neumonía, fiebre tifoidea, conjuntivitis bacteriana, gonorrea, impétigo, infecciones bacterianas oculares o de oídos, diarrea bacteriana, cistitis, vaginitis bacteriana, endocarditis bacteriana, pericarditis bacteriana, púrpura, infecciones de la piel superficiales, choque tóxico, intoxicación alimentaria, síndrome urémico hemolítico, botulismo, lepra, gangrena, tétanos, enfermedad de Lyme, peste, ántrax y chancroide.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un método de inhibición del crecimiento fúngico poniendo en contacto un hongo con una cantidad eficaz de uno o más compuestos tal como se definen en las reivindicaciones o bien solos o bien en combinación con uno o más de otros agentes antifúngicos. Los ejemplos representativos de hongos que pueden inhibirse con compuestos tal como se definen en las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, *Histoplasma* (por ejemplo, *H. capsulatum*), *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Cryptococcus*
55 (por ejemplo, *C. neoformans*), *Aspergillus* (por ejemplo, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*, *A. sydowii*, *A. flavus* y *A. glaucus*), *Zygomycetes* (por ejemplo, *Basidiobolus*, *Conidiobolus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Mortierella*, *Cunninghamella* y *Saksenaea*), *Candida* (por ejemplo, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. lusitanae*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondi* y *C. glabrata*),

Cryptosporidium parvum, Sporothrix schenckii, Piedraia hortae, Trichosporon beigeli, Malossezia furfur, Phialophora verrucosa, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis y Pneumocystis carinii.

Según otra realización de la presente invención, pueden administrarse uno o más compuestos antimicrobianos tal como se definen en las reivindicaciones en una cantidad terapéuticamente eficaz o bien solos o bien en combinación con otros agentes antifúngicos a un sujeto con una infección fúngica o una enfermedad o un trastorno relacionado con hongos. Los ejemplos de enfermedades y trastornos relacionados con hongos que pueden tratarse con los compuestos tal como se definen en las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, candidiasis; micosis endémicas (tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, mucormicosis), infecciones diseminadas asociadas y enfermedad pulmonar progresiva; meningitis criptocócica; bronconeumonía necrotizante difusa; infarto pulmonar hemorrágico; enfermedad rinocerebral; neutropenia, piedra negra; piedra blanca; tiña (versicolor, del cuero cabelludo, corporal, etc.); neumonía por *Pneumocystis*; cromoblastomicosis y maduromicosis.

Según, una realización adicional de la presente invención, pueden usarse uno o más compuestos tal como se definen en las reivindicaciones como agentes terapéuticos en combinación con uno o más fármacos conocidos en terapia de combinación o sinérgica para el tratamiento de infección microbiana, o enfermedades o trastornos asociados con la misma. En la técnica se conoce tal terapia y un experto en la técnica puede discernir fácilmente la selección del/de los fármaco(s) apropiado(s) que va(n) a administrarse con compuesto(s) tal como se define(n) en las reivindicaciones. Por ejemplo, en el tratamiento de infecciones bacterianas y enfermedades relacionadas, las clases útiles de antibióticos para la terapia de combinación o sinérgica incluyen, pero no se limitan a, aminoglicósidos, penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, quinolonas, carbapenems, tetraciclinas, glicopéptidos y macrólidos, y otros antibióticos tales como cloranfenicol, clindamicinas, trimetoprim, sulfametoxazol, nitrofurantoína, rifampina y mupirocina. Para el tratamiento de infecciones fúngicas y enfermedades relacionadas con hongos, los compuestos antimicrobianos candidatos para terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, anfotericina B y los compuestos estructuralmente relacionados nistatina y pimarcina; flucitosina; derivados de azol tales como ketoconazol, clotrimazol, miconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, fluconazol e itraconazol; allaminas-tiocarbamatos, tales como tolnaftato y naftifina y griseofulvina.

La presente invención también contempla el uso de compuestos tal como se definen en las reivindicaciones como principio activo en productos de limpieza, barnices, pinturas, pulverizaciones, jabones o detergentes antimicrobianos. Los compuestos también pueden incluirse como agente antimicrobiano en productos cosméticos, para el cuidado personal, de uso doméstico e industrial, por ejemplo, para mejorar el término de caducidad inhibiendo el crecimiento de microbios en los productos. Los compuestos pueden formularse para la aplicación a superficies para inhibir el crecimiento de una especie microbiana sobre las mismas, por ejemplo, superficies tales como encimeras, escritorios, sillas, mesas de laboratorio, mesas, suelos, fregaderos, duchas, inodoros, bañeras, somieres, herramientas o equipos, pomos de puerta y ventanas. Alternativamente, los compuestos pueden formularse para aplicaciones de lavado de ropa, por ejemplo, para lavar prendas de ropa, toallas, sábanas y otra ropa de cama, paños u otros artículos de limpieza. Los productos de limpieza, barnices, pinturas, pulverizaciones, jabones o detergentes antimicrobianos según la presente invención pueden contener opcionalmente disolvente(s), portador(es), espesantes, pigmentos, fragancias, desodorantes, emulsionantes, tensioactivos, agentes humectantes, ceras o aceites adecuados. En una realización, la presente invención proporciona una formulación que contiene uno o más compuestos tal como se definen en las reivindicaciones para uso externo como producto de limpieza de la piel farmacéuticamente aceptable. Los productos de limpieza, barnices, pinturas, pulverizaciones, jabones y detergentes según la presente invención son instituciones útiles, tales como en prácticas hospitalarias para la prevención de infecciones intrahospitalarias, así como en prácticas domésticas.

Además, la invención contempla el uso de compuestos tal como se definen en las reivindicaciones en formulaciones para destruir o inhibir el crecimiento de especies microbianas en preparaciones alimenticias, o para esterilizar equipos quirúrgicos y otros equipos médicos y dispositivos implantables, incluyendo articulaciones protésicas. Los compuestos también pueden formularse para su uso en la esterilización *in situ* de dispositivos invasivos permanentes tales como catéteres y vías intravenosas, que a menudo son focos de infección.

La presente invención contempla además el uso de los compuestos tal como se definen en las reivindicaciones como principio activo en artículos para el cuidado personal, tales como jabones, desodorantes, champús, colutorios, pastas de dientes, y similares. Muchas composiciones usadas en aplicaciones para el cuidado personal son susceptibles al crecimiento microbiano y, por tanto, es deseable incorporar en estas composiciones un material antimicrobiano eficaz. El agente antimicrobiano puede incorporarse en la formulación para el cuidado personal usando técnicas conocidas en la técnica. Por tanto, el agente antimicrobiano puede añadirse a la formulación para el cuidado personal como disolución, emulsión o dispersión en un medio líquido adecuado. Alternativamente, puede añadirse el agente antimicrobiano, sin diluir, a la formulación para el cuidado personal o puede añadirse con un portador o diluyente sólido. El agente antimicrobiano puede añadirse a la formulación para el cuidado personal formada previamente o puede añadirse durante la formación de la formulación para el cuidado personal, o bien por separado o bien premezclado con uno de los otros componentes de la formulación.

VI. Formulaciones farmacéuticas y administración de compuestos antimicrobianos tal como se definen en las reivindicaciones

Para su uso como agentes terapéuticos en el tratamiento de infecciones microbianas, o trastornos o enfermedades asociados con las mismas en un sujeto, los compuestos antimicrobianos de la presente invención se formulan normalmente antes de la administración. Por tanto, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos tal como se definen en las reivindicaciones y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las presentes formulaciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos habituales usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de las composiciones de la presente invención, el principio activo se mezclará habitualmente con un portador, o se diluirá mediante un portador o se encerrará dentro de un portador, y puede estar en forma de una cápsula, un sobre, un papel u otro recipiente. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos antimicrobianos según la presente invención pueden administrarse de varias maneras dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico y de la zona que vaya a tratarse. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y en las membranas mucosas incluyendo la administración vaginal y rectal), pulmonar, por ejemplo mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica, oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración mediante inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, por ejemplo intratecal o intraventricular.

Los compuestos antimicrobianos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación, y pueden suministrarse junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. De manera ideal, un vehículo de este tipo potenciará las propiedades de estabilidad y/o de administración. La presente invención también proporciona la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos tal como se definen en las reivindicaciones usando un vehículo adecuado, tal como una vesícula de membrana artificial (incluyendo un liposoma, niosoma y similares), micropartícula o microcápsula. El uso de tales vehículos puede ser beneficioso para lograr la liberación sostenida del/de los compuesto(s) antimicrobiano(s).

Para la administración a un individuo para el tratamiento de una infección o enfermedad, la presente invención también contempla la formulación de las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos antimicrobianos en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas y similares. Para este fin, los compuestos pueden combinarse con portadores convencionales, tales como carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Si se requiere, también pueden emplearse diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes de disgregación de comprimidos y similares. Los compuestos antimicrobianos pueden encapsularse con o sin otros portadores. Según la presente invención, la proporción de compuesto(s) antimicrobiano(s) en cualquier composición sólida y líquida será al menos suficiente para conferir la actividad deseada al individuo que está tratándose tras la administración oral. La presente invención contempla además la inyección parenteral de los compuestos antimicrobianos, en cuyo caso los compuestos se formulan como una disolución estéril que contiene otros solutos, por ejemplo, solución salina o glucosa suficiente para hacer que la disolución sea isotónica.

Para la administración mediante inhalación o insuflación, los compuestos antimicrobianos pueden formularse en una disolución acuosa o parcialmente acuosa, que entonces puede utilizarse en forma de aerosol. También pueden usarse formulaciones acuosas de los compuestos antimicrobianos de la presente invención en forma de gotas para los oídos o colirios, o disoluciones oftálmicas. La presente invención contempla además el uso tópico de los compuestos antimicrobianos. Para este fin, pueden formularse como polvos sueltos, cremas o lociones en vehículos farmacéuticamente aceptables, que se aplican a las partes afectadas de la piel.

Pueden prepararse composiciones destinadas para uso oral según procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener además uno o más agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes conservantes o una combinación de los mismos, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen normalmente el/los compuesto(s) antimicrobiano(s) en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para la fabricación de comprimidos, tales como diluyentes inertes, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionan una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

También pueden presentarse formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina dura en las que el/los compuesto(s) antimicrobiano(s) se mezcla(n) con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen normalmente el/los compuesto(s) antimicrobiano(s) en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica); agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido que se produce de manera natural (por ejemplo, lecitina), o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, hepta-decaetilenoxietanol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de polietileno-sorbitano). Las suspensiones acuosas pueden contener además uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o de *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes, o uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, o una combinación de los mismos.

20 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el/los compuesto(s) antimicrobiano(s) en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 Los gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto antimicrobiano en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ejemplifican agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mediante los mencionados anteriormente. También pueden estar presente excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural (por ejemplo, goma arábica o goma tragacanto); fosfátidos que se producen de forma natural (por ejemplo, lecitina de soja), y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano), y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno (por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitano). Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorante y aromatizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener uno o más emolientes, conservantes o agentes aromatizantes y colorantes, o combinaciones de los mismos.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados tal como se describieron anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o una suspensión en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral, no tóxico, por ejemplo, como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Normalmente, se emplea un aceite fijo insípido para este fin tal como un mono o diglicérido sintético. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran su uso en la preparación de inyectables. También pueden incluirse adyuvantes, tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes, en la formulación de inyectable.

50 El/los compuesto(s) tal como se define(n) en las reivindicaciones pueden administrarse, juntos o por separado, en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal del compuesto. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal/vaginal y, por tanto, se fundirá para liberar el compuesto. Los ejemplos de tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

55 Otra formulación de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos antimicrobianos de la presente invención en cantidades controladas. En la técnica se conoce bien la construcción y

el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.023.252; expedida el 11 de junio de 1991). Tales parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

5 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro, o bien directa o bien indirectamente. Las técnicas directas implican habitualmente la colocación de un catéter de administración de fármacos en el sistema ventricular del huésped para sortear la barrera hematoencefálica. Un ejemplo de un sistema de administración implantable de este tipo, usado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente estadounidense n.º 5.011.472.

10 La dosificación del compuesto antimicrobiano que va a administrarse no está sujeta a límites definidos, pero habitualmente será una cantidad eficaz. En general, la dosificación será el equivalente, en una base molar, de la forma libre farmacológicamente activa producida a partir de una formulación de dosificación tras la liberación metabólica del fármaco libre activo para lograr sus efectos farmacológicos y fisiológicos deseados. Las composiciones farmacéuticas se formulan normalmente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación desde, por ejemplo, aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg del compuesto antimicrobiano. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para la administración a sujetos humanos y otros animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto antimicrobiano calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

20 Las dosificaciones diarias típicas de los compuestos antimicrobianos se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal en dosis individual o dividida. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente la determinará un médico, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo el estado que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y de la gravedad de los síntomas del paciente, y por tanto no se pretende que los intervalos de dosificación anteriores limiten el alcance de la invención de ninguna manera. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que suficientes, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo en primer lugar dosis más grandes en varias dosis más pequeñas para la administración a lo largo de todo el día.

VII: Kits

30 La presente invención proporciona adicionalmente kits terapéuticos que contiene uno o más compuestos tal como se definen en las reivindicaciones en composiciones farmacéuticas, solos o en combinación con uno o más de otros agentes antimicrobianos, para su uso en el tratamiento de infecciones y enfermedad. Los componentes individuales del kit se envasan en recipientes separados y, asociada con tales recipientes, puede estar una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia para la fabricación, el uso o la venta para la administración a seres humanos o animales.

40 Cuando los componentes del kit se proporcionan en una o más disoluciones líquidas, la disolución líquida puede ser una disolución acuosa, por ejemplo una disolución acuosa estéril. Para su uso *in vivo*, el compuesto antimicrobiano puede formularse en una formulación que puede inyectarse farmacéuticamente aceptable. En este caso, el medio de recipiente puede ser él mismo un inhalante, una jeringa, una pipeta, un cuentagotas para colirio u otro de un aparato de este tipo, desde el que puede aplicarse la formulación a una zona infectada del animal, tal como los pulmones, inyectarse en un animal, o incluso aplicarse a y mezclarse con los otros componentes del kit.

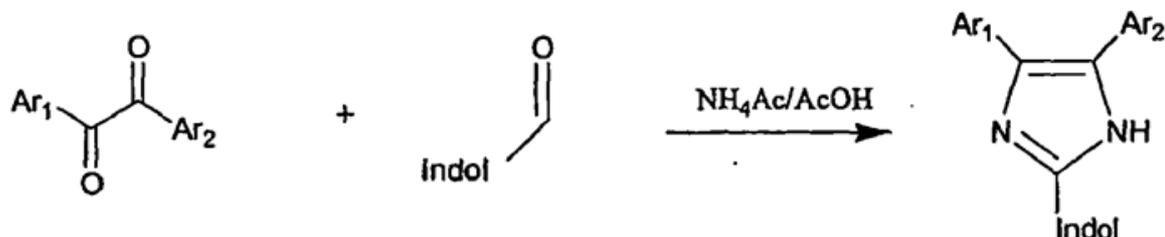
45 Los componentes del kit también pueden proporcionarse en formas secadas o liofilizadas. Cuando los reactivos o componentes se proporcionan como forma secada, la reconstitución es generalmente mediante la adición de un disolvente adecuado. Se prevé que el disolvente también puede proporcionarse en otro medio de recipiente. Independientemente del número o tipo de recipientes, los kits de la invención también pueden comprender, o envasarse con, un instrumento para ayudar a la inyección/administración o la colocación de la composición final dentro del cuerpo de un animal. Un instrumento de este tipo puede ser un inhalante, una jeringa, una pipeta, pinzas, una cuchara dosificadora, un cuentagotas para colirio o cualquiera vehículo de administración con aprobación médica de este tipo.

50 Para conseguir una mejor comprensión de la invención descrita en el presente documento, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo para fines ilustrativos. Por tanto, no deben limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Preparación de compuestos:

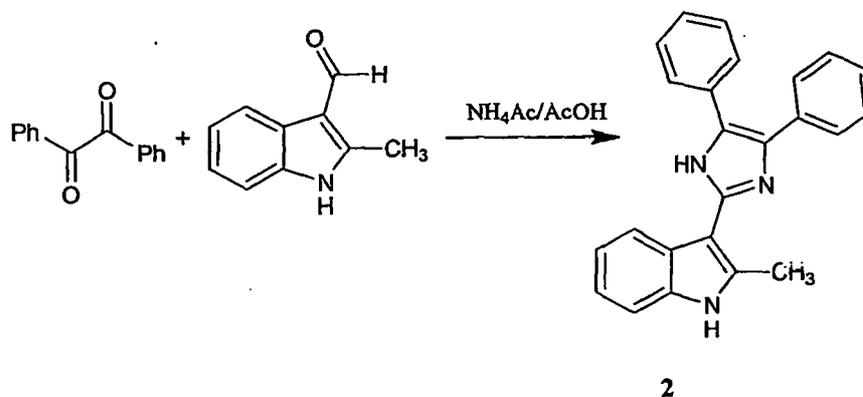
Todas las reacciones se han llevado a cabo según el esquema mostrado a continuación;



5 En un procedimiento experimental típico, se combinó 1 mmol (1 equiv.) del indol-carboxialdehído con 1,05 - 1,10 mmoles (1,05 - 1,1 equiv.) del bencilo y 20 mmoles (20 equiv.) de acetato de amonio y 5 ml de ácido acético. Se sometió la mezcla a agitación magnética y se calentó hasta reflujo durante 3-5 h. Se monitorizó el proceso de la reacción mediante CCF, hasta que se logró el consumo completo del indol. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota en hielo-agua con buena agitación. Entonces se filtró el sólido en suspensión y se disolvió el sólido bruto en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Entonces o bien se recrystalizaron los productos con alcohol o bien se separaron mediante cromatografía en columna usando éster de petróleo-acetato de etilo como eluyente.

15 Cabe señalar que la CCF de los productos muestra un color azul fluorescente característico bajo UV (longitud de onda $\lambda = 254$ nm), una propiedad usada como característica de caracterización adicional. Se registraron los puntos de fusión usando un aparato de punto de fusión capilar MEL-TEMP, los puntos de fusión están sin corregir. Se realizó una $^1\text{H-RMN}$ en un instrumento Bruker 500 MHz a temperatura ambiente usando un disolvente deuterado adecuado.

EJEMPLO 1: Preparación del compuesto 2:



20 $^1\text{H-RMN}$: δ (DMSO- d_6), 12,10 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,28-7,40 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 2,70 (s, 3H). EMAR m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3$ calc. es de 349,157898, hallado 349,157897. P.f.= se descompuso a 260-264.

Ejemplo 2: Compuesto 5

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 8,02$ (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 6H), 7,41 (d, 1H), 7,21 - 7,34 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ es de 433. P.f.= 224-227.

25 **Ejemplo 3:** Compuesto 11

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,70$ (d, 1H), 7,41 (d, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,09 (q, 2H), 6,77 (d, 4H), 2,95 (s, 12H), 2,67 (s, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5$ es de 435, P.f.= se descompuso a 236-238.

Ejemplo 4: Compuesto 13

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,47$ (d, 4H), 7,44 (d, 4H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 3H), 2,68 (sa, 3H), EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Br}_2$ es de 507. P.f.= 240-245.

Ejemplo 5: Compuesto 19

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 12,13$ (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,52 (da, 2H), 7,39 (da, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 3H), 2,50 (s, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Cl}_2$ es de 418. P.f.= 165-167.

Ejemplo 6: Compuesto 29

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 8,83$ (q, 2H), 8,73 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (t, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 2H), 2,71 (s, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3$ es de 303. P.f.= 135-137.

Ejemplo 7: Compuesto 31

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 8,90$ (sa, 1H), 7,62 (sa, 1H), 7,48 (da, 4H), 7,34 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 2,43 (sa, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{ClBr}$ es de 448. P.f.= se descompuso a 218-220.

- 10 **Ejemplo 8:** Compuesto 35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,78$ (sa, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 7,01 - 7,05 (m, 2H), 2,72 (sa, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{F}$ es de 367. P.f.= se descompuso a 247-250.

Ejemplo 9: Compuesto 38

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6): $\delta = 11,12$ (sa, 1H), 10,46 (sa, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,80 (da, 2H), 7,62 (da, 2H), 7,38-7,48 (m, 5H), 6,98 - 7,22 (m, 12H), 2,84 (sa, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ es de 533. P.f.= se descompuso a 128-130.

Ejemplo 10: Compuesto 40

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 8,12$ (dd, 2H), 7,60 (m, 6H), 7,24-7,53 (m, 10H), 6,87 (da, 2H), 6,61 (da, 2H), 2,08 (s, 3H). P.f.= se descompuso a 142.

Ejemplo 11: Compuesto 42

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 9,39$ (sa, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 4H), 7,28 - 7,38 (m, 6H), 7,06 (sa, 1H), 6,94 (sa, 2H), 2,08 (sa, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{Br}$ es de 428. P.f.= se descompuso a 155-157.

Ejemplo 12: Compuesto 44

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 8,78$ (dd, 2H), 8,19 (dd, 1H), 7,96 (sa, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55-7,77 (m, 6H), 7,16-7,42 (m, 2H), 2,87 (sa, 3H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3$ es de 347. P.f.= se descompuso a 167.

Ejemplo 13: Compuesto 10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 10,68$ (sa, 1H), 7,73 (sa, 1H), 7,22 (d, 4H), 6,99 (sa, 1H), 6,92 (da, 2H), 6,85 (da, 2H), 6,611 (d, 4H), 3,70 (s, 6H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{BrO}_2$ es de 474. P.f.= 135.

- 30 **Ejemplo 14:** Compuesto 26

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 12,60$ (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (sa, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (sa, 2H), 7,09 (sa, 1H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{BrS}_2$ es de 426.

Ejemplo 15: Compuesto 28

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 12,60$ (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,44- 8,64 (m, 3H), 8,01- 8,14 (m, 1H), 7,22-7,66 (m, 8H). EMIE [M^+] m/z para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{BrF}$ es de 433. P.f.= se descompuso a 343.

Ejemplo 16: Compuesto 32

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 8,12$ (sa, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,23-7,34 (m, 8H). P.f.=230-232.

Ejemplo 17: Compuesto 34

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 12,63$ (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,39-7,64 (m, 6H), 7,32 (dd, 1H). EMIE [M^+] m/z para $C_{23}H_{15}N_4BrFO_2$ es de 459. P.f.= se descompuso a 250-253.

Ejemplo 18: Compuesto 36

5 $^1\text{H-RMN}$ ($CDCl_3$): $\delta = 10,42$ (sa, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,16-7,33 (m, 6H), 7,04 (dd, 2H), 6,95 (dd, 2H), 6,88 (t, 3H). EMIE [M^+] m/z para $C_{23}H_{15}N_3BrF$ es de 432. P.f.= se descompuso a 83-86.

Ejemplo 19: Compuesto 41

$^1\text{H-RMN}$ ($CDCl_3$): $\delta = 8,08$ (d, 4H), 8,07 (sa, 1H), 7,75 (d, 4H), 7,28-7,50 (m, 10H), 7,12 (da, 2H), 6,97 (sa, 1H). P.f.= 155-158.

10 **Ejemplo 20:** Compuesto 43

$^1\text{H-RMN}$ ($CDCl_3$): $\delta = 9,75$ (sa, 1H), 7,83 (sa, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,25 - 7,29 (m, 5H), 7,12 (m, 3H), 7,10 (da, 1H). EMIE [M^+] m/z para $C_{23}H_{15}N_3Br_2$ es de 493. P.f.= se descompuso a 230.

Ejemplo 21: Compuesto 45

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 13,30$ (sa, 1H), 11,62 (d, 1H), 8,87 (da, 2H), 8,64 (sa, 1H), 8,44 (sa, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,76 (t, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H). EMIE [M^+] m/z para $C_{23}H_{14}N_3Br$ es de 412.

Ejemplo 22: Compuesto 84

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 8,64$ (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,12 (da, 2H), 6,97 (da, 1H), 6,84 (da, 1H). 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), EMIE [M^+] m/z para $C_{25}H_{20}N_3BrO_2$ es de 474. P.f.= se descompuso a 250-253.

20 **Ejemplo 23:** Compuesto 37

$^1\text{H-RMN}$ ($CDCl_3$): $\delta = 9,92$ (sa, 1H), 8,17 (sa, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,55 (sa, 1H), 7,21-7,33 (m, 6H), 7,15-7,2 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,90 (t, 2H).). EMIE [M^+] m/z para $C_{23}H_{16}N_3F$ es de 353. P.f.= 51.

Ejemplo 24: Compuesto 46

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 13,09$ (s, 1H), 11,61 (d, 1H), 8,83 (q, 2H), 8,73 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (t, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 2H). EMIE [M^+] m/z para $C_{23}H_{15}N_3$ es de 333. P.f.= 135-137.

Ejemplo 25: Compuesto 83

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 12,40$ (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 3H), 7,24 (t, 1H), 3,90 (s, 3H). EMIE [M^+] m/z para $C_{25}H_{19}N_3O_2$ es de 393. P.f.= 293-295.

Ejemplo 26: Compuesto 74 (que no es según la invención)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): $\delta = 11,74$ (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,32-7,57 (m, 6H), 7,17-7,31 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,66 (da, 1H). EMIE [M^+] m/z para $C_{23}H_{19}N_2FO_2$ es de 374.

Ejemplo 27: Inhibición *in vitro* de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM)

35 SARMC-1B es una cepa de *S. aureus* resistente a múltiples fármacos epidémica que representa el 49% y el 70% de las cepas de *S. aureus* aisladas en hospitales de Canadá y de Ontario, respectivamente. Se cultivó SARMC-1B en caldo de tripticasa y soja (TSB) a 37°C y se usó para los ensayos de inhibición durante la fase logarítmica de crecimiento (DO_{600} de 0,1). Se colocaron 10 μl de cada compuesto candidato por duplicado en los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos seguido por la adición de 90 μl de las suspensiones de cultivo de SARMC-1B.

40 Se disolvieron los compuestos candidatos a una concentración de 250 $\mu\text{g/ml}$ en DMSO al 50%, y se diluyeron hasta una concentración final de 25 $\mu\text{g/ml}$ en DMSO al 5% en la suspensión de cultivo. Se monitorizó el crecimiento

bacteriano midiendo la absorbancia a 600 nm en un lector de ELISA. Se estimó el nivel de inhibición del crecimiento como porcentaje del valor de DO₆₀₀ con respecto a un control que consistía en una alícuota de la misma suspensión bacteriana en presencia de DMSO al 5%.

A. Determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM)

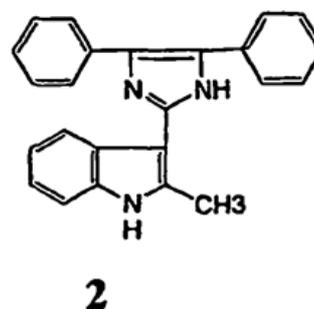
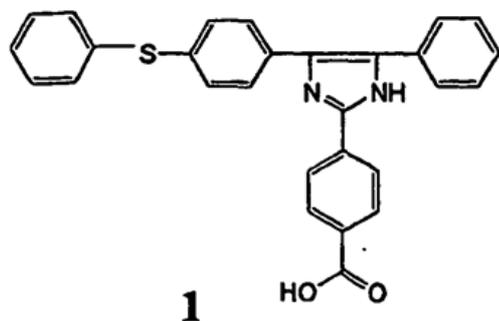
- 5 Se determinó la menor concentración de derivado de triaril-imidazol que inhibió completamente el crecimiento de los microorganismos *in vitro* (CIM) mediante el método en caldo de macrodilución secuencial (tubo). (Comité Nac. para las Normas de Laboratorios Clínicos. Documento M7-A5 2000, 20;1-25). Se incubaron suspensiones bacterianas que contenían 5×10^5 unidades formadoras de colonia (UFC) con diluciones dobles en serie de cada fármaco a 37°C durante la noche y se monitorizó el crecimiento visualmente. El intervalo de valores de CIM entre los derivados de triaril-imidazol era de 12,5 - 50 µg/ml. La tabla 1 muestra el valor de CIM para algunos de los derivados de 2,4,5-triarilimidazol contra SARM.
- 10

Tabla 1

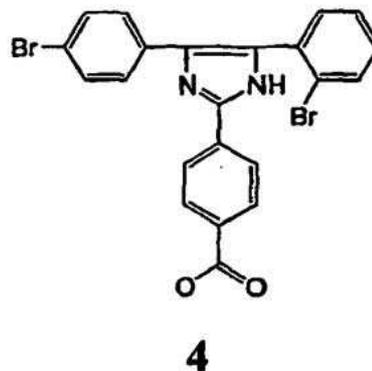
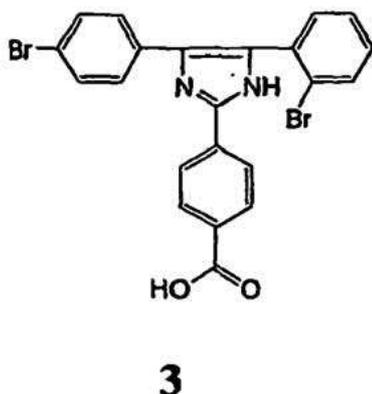
| Conc. µg/ml | Compuesto 1 que no es según la invención | Compuesto 2 | Compuesto 3 que no es según la invención | Compuesto 4 que no es según la invención |
|-------------|--|-------------|--|--|
| 0 | + | + | + | + |
| 3,12 | + | + | + | + |
| 6,25 | + | + | + | + |
| 12,50 | - | - | + | + |
| 25,00 | - | - | - | + |
| 50,00 | - | - | - | - |
| 100,00 | - | - | - | - |

(+): Crecimiento bacteriano visual positivo

(-): Crecimiento bacteriano visual negativo



15 que no es según la invención



que no es según la invención que no es según la invención

B. Efecto bactericida contra SARM

Se determinó el efecto bactericida de compuestos de fórmula I contra SARM usando las mismas concentraciones de compuestos y condiciones de crecimiento usadas para determinar las CIM (véase anteriormente). Se incubaron diluciones en serie de cultivos líquidos con los compuestos a 37°C durante la noche y entonces se sembraron en placa sobre placas de agar de tripticasa y soja (TSA). Tras la incubación durante 17 horas a 37°C, se calculó el número de bacterias vivas a partir del número de colonias que habían crecido por mililitro de cultivo y se expresó como unidades formadoras de colonia (UFC). Se observó un efecto bactericida a la CIM correspondiente para los derivados 1 y 2, mientras que los derivados 3 y 4 mostraron un efecto bacteriostático a esas concentraciones (figura 1).

Ejemplo 28: Inhibición *in vivo* de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)

Se sometieron a prueba compuestos de triaril-imidazol *in vivo* para determinar la actividad antibacteriana contra SARM en un modelo de infección aguda usando ratones inmunosuprimidos. Se inyectaron suspensiones de 400 µl que contenían 5×10^6 bacterias SARM-1B387 en mucina al 5% en grupos de 5-10 ratones CB17-SCID hembra, de 8-14 semanas. En estas condiciones, la infección bacteriana produjo una letalidad del 80-100% en menos de 48 horas. Se trató cada grupo de ratones inoculados, con 50 mg/kg del compuesto respectivo por vía intraperitoneal (i.p.) inmediatamente y 3 horas tras la inoculación bacteriana. Se muestran los resultados de los experimentos *in vivo* en la tabla 2.

20

Tabla 2

| Compuesto | N.º de experimentos | Supervivencia (%) |
|-------------|---------------------|-------------------|
| 1 | 1 | 40 |
| 2 | 1 | 80 |
| 3 | 2 | 15 |
| 4 | 3 | 50 |
| Vancomicina | 2 | 100 |
| Control | 4 | 24 |

Ejemplo 29: Pruebas de toxicidad *in vivo*

Se realizaron pruebas de toxicidad aguda *in vivo* usando los compuestos 1, 2, 3 y 4. Se inyectó a los ratones cada uno de los compuestos anteriores a una concentración de 200 mg/kg al día. No se observaron síntomas de enfermedad, cambio del peso total, peso de los órganos y aspecto en ninguno de los ratones expuestos, lo que

25

indica que estos compuestos no presentan efectos tóxicos en ratones.

Se realizan estudios de toxicología de GLP *in vivo* adicionales usando diferentes especies animales.

Ejemplo 30: Actividad antibacteriana *in vitro*

5 Se usó un método de microdilución habitual (NCCLS, 2000; Documento M7-A5) para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) contra cepas de *S. aureus*, resistentes a meticilina (SARM); 1A-218, 1A-318, 1B-374, 1B-315, 1B-185, 1B387 (Simor *et al.* 1999 Can Commun Dis Rep; 25:105-108) y cepas sensibles a meticilina (SASM); ATCC-6538 y ATCC-29213. También se determinaron las CIM de algunos compuestos contra otras bacterias Gram-positivas: *Enterococcus faecium* (ATCC 51559), *Enterococcus faecalis* (ATCC-51299, ATCC-29212) y *Staphylococcus epidermidis* (ATCC-35983).

10 Se recomienda el caldo Mueller-Hinton (MHB) como medio de elección para las pruebas de susceptibilidad de organismos aerobios de crecimiento rápido, comúnmente aislados tales como las bacterias Gram-positivas incluidas en este estudio. Se preparó un “caldo Mueller-Hinton con ajuste de cationes” (Ca-MHB) preparando en primer lugar MHB habitual a partir de una base deshidratada según las recomendaciones del fabricante. Tras someter el caldo a tratamiento en autoclave a 121°C durante 20 min, se permitió que se enfriara hasta 25°C o menos antes de añadir de manera aséptica Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ (20 mg de Ca⁺⁺/l y 10 mg de Mg⁺⁺/l).

15 Se subcultivaron colonias individuales a partir de placas de agar recién preparadas de los diferentes cultivos bacterianos durante la noche en 3 ml de caldo de tripticasa y soja (TSB) a 37°C con agitación a 250 RPM. Tras 18-20 horas de incubación, se determinó la absorbancia a $\lambda = 600$ nm (DO₆₀₀) para cada cultivo y se ajustó a una DO₆₀₀ final = 0,1 (4,2 x 10⁷ ufc/ml). Entonces se diluyeron las suspensiones bacterianas 1:200 en Ca-MHB estéril para la prueba de susceptibilidad *in vitro*, conteniendo cada pocillo de la placa de microtitulación aproximadamente 2 x 10⁵ ufc/ml.

25 Se prepararon disoluciones madre de los diferentes compuestos de prueba a concentraciones de 1.280 µg/ml, 640 µg/ml o 320 µg/ml en DMSO (dimetilsulfóxido) al 50%. Entonces se prepararon diluciones dobles en serie en DMSO al 50% (las concentraciones de trabajo eran 1:10 de las concentraciones de disolución madre, en 100 µl de suspensiones de cultivo). Se sellaron en bolsas de plástico las placas de microtitulación llenas y se incubaron a 35°C durante 24 h en una incubadora de aire ambiental con agitación a 250 RPM. Se determinaron los valores de CIM como la menor concentración a la que se observó la inhibición completa del crecimiento bacteriano visible a simple vista y se confirmó mediante la medición de la densidad óptica (DO₆₀₀). La tabla 3 muestra los valores de CIM en µg/ml de diferentes compuestos, el valor de CIM proporcionado es contra las 8 cepas de *S. aureus* sometidas a prueba excepto cuando se indique lo contrario. La tabla 4 muestra los valores de CIM de 3 compuestos seleccionados como ejemplos contra otras bacterias Gram-positivas, incluyendo 2 cepas resistentes al antibiótico de primera línea, vancomicina.

Tabla 3

| Compuestos | MIC (µg/ml) |
|------------|-----------------|
| 1 | 8-16 |
| 5 | >128 |
| 7 | 4-16 |
| 9 | 8 |
| 11 | 8 |
| 13 | 2-4 |
| 15 | >128 |
| 17 | 16 ¹ |

(continuación)

| Compuestos | MIC ($\mu\text{g/ml}$) |
|------------|--------------------------|
| 19 | 4 |
| 21 | 8-16 |
| 23 | 4-8 |
| 25 | 32-64 |
| 27 | 32-64 |
| 29 | >128 |
| 31 | 4 |
| 33 | 4-8 |
| 35 | 8 |
| 38 | >128 |
| 40 | >128 |
| 42 | 4 |
| 44 | 8 |
| 6 | 4 |
| 8 | 2 |
| 10 | 4 |
| 20 | 2-4 |
| 26 | 2 |
| 28 | 2 ² |
| 32 | 8 |
| 34 | >128 |
| 36 | 2 |
| 39 | >128 |
| 41 | >128 |
| 43 | 4 |
| 45 | 0,5 |
| 48 | 4-8 |

(continuación)

| Compuestos | MIC ($\mu\text{g/ml}$) |
|---------------------------------|--|
| 50 | >64 |
| 51 | 16 |
| 52 | >64 |
| 53 | 1 |
| 54 | 2-4 |
| 55 | 2 |
| 56 | 1 |
| 37 | >128 |
| 46 | 4 |
| 49 | 4 |
| 400 | >128 |
| 57 que no es según la invención | 16 |
| 58 que no es según la invención | 4 |
| 59 que no es según la invención | 32 |
| 60 que no es según la invención | 64 |
| 61 que no es según la invención | 8 |
| 62 que no es según la invención | 2 |
| 63 que no es según la invención | 2 |
| 64 que no es según la invención | 4 |
| 65 que no es según la invención | 16 |
| 66 que no es según la invención | 2 |
| 67 que no es según la invención | 16 |
| 68 que no es según la invención | 32 |
| 69 que no es según la invención | 16 |
| 70 que no es según la invención | 8 |
| 71 que no es según la invención | 8 |
| 72 que no es según la invención | 0,5-2 |

(continuación)

| Compuestos | MIC ($\mu\text{g/ml}$) |
|---|--------------------------|
| 73 que no es según la invención | >128 |
| 74 que no es según la invención | >128 |
| 75 | 32 |
| 47 | >128 |
| 76 | >128 |
| 77 | >128 |
| 84 | 2 |
| ¹ CIM era >128 contra la cepa IA-318 | |
| ² CIM era de 4 contra la cepa IB-315 | |

Tabla 4

| Cepa | Compuesto | | | |
|--|-----------|------|----|-------------|
| | 2 | 13 | 19 | Vancomicina |
| <i>Enterococcus faecium</i> (ATCC-51559) | 16 | 32 | 8 | >128 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC-51299) | 16 | 32 | 8 | 32 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC-29212) | 16 | n.d. | 8 | 4 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC-35983) | 16 | n.d. | 4 | 2 |
| n.d. no determinado | | | | |

5

Ejemplo 31: Actividad antibacteriana *in vivo*

Para los estudios *in vivo*, se inocularon grupos de 5-10 ratones ICR hembra (6-7 semanas) por vía intraperitoneal con $3-8 \times 10^7$ UFC de SARM 1B-387 por ratón en 400 μl de mucina al 5%. Se administraron los compuestos de prueba a concentraciones de 50 ó 100 mg/kg por vía oral inmediatamente tras la inoculación bacteriana y de nuevo 3 horas más tarde. Se administraron las dosificaciones seleccionadas dos veces al día a lo largo de todo el experimento. Se evaluó la eficacia del tratamiento mediante la comparación de la mortalidad entre los grupos experimentales y control (tabla 5)

10

Tabla 5

| Compuesto | SARM expuesto (ufc/ml/vía) | Programa de tratamiento | Supervivencia | |
|-----------|-----------------------------|-------------------------|----------------|-----|
| | | | n.º de ratones | % |
| 10 | 3,0 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 5/5 | 100 |
| 32 | 3,0 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 2/5 | 40 |
| 34 | 3,0 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 5/5 | 100 |
| 36 | 3,0 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 4/5 | 80 |
| 43 | 3,0 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 4/5 | 80 |
| Control | 3,0 x 10 ⁷ /i.p. | ----- | 2/5 | 40 |
| 5 | 6,8 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 1/5 | 20 |
| 11 | 6,8 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 0/5 | 0 |
| 13 | 6,8 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 1/5 | 20 |
| 44 | 6,8 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 3/5 | 60 |
| 8 | 6,8 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 1/5 | 20 |
| 46 | 6,8 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 2/5 | 40 |
| 83 | 6,8 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 1/5 | 20 |
| Control | 6,8 x 10 ⁷ /i.p. | ----- | 0/5 | 0 |
| 45 | 8,0 x 10 ⁷ /i.p. | 200mg/kg/d | 4/10 | 40 |
| 45 | 8,0 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 1/10 | 20 |
| Control | 8,0 x 10 ⁷ /i.p. | ---- | 0/10 | 0 |
| 29 | 7,6 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 1/5 | 20 |
| 33 | 7,6 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 0/5 | 0 |
| 35 | 7,6 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 2/50 | 40 |
| 42 | 7,6 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 0/5 | 0 |
| 6 | 7,6 x 10 ⁷ /i.p. | 100 mg/kg/d | 2/5 | 40 |
| Control | 7,6 x 10 ⁷ /i.p. | ----- | 0/5 | 0 |

Ejemplo 32: Actividad antifúngica *in vitro*

5 Se usó un método de microdilución para determinar la actividad antifúngica de diferentes compuestos de prueba contra *Candida albicans* (ATCC 24433) a 25 µg/ml. Se recomienda el caldo RPMI-1640 como el medio de elección para las pruebas de susceptibilidad de *C. albicans* (NCCLS, 2002; Documento M27-A2) y se usó en este estudio. Se tamponó el caldo a pH 7,0 y entonces se esterilizó usando un sistema de filtración de 0,45 µm desechable accionado

a vacío de 250 ml.

- Se subcultivó *C. albicans* a partir de una disolución madre a -80°C sobre agar Sabouraud-dextrosa y se incubó durante 24-48 h a 37°C. Se preparó el inóculo de hongos escogiendo cinco colonias de ~ 1 mm de diámetro a partir de cultivos de 24 - 48 h de edad. Entonces se suspendieron las colonias en 5 ml de solución salina normal estéril (NaCl 8,5 g/l; solución salina al 0,85%) se diluyó 1:50 y se diluyó adicionalmente 1:20 con medio para obtener un inóculo de dilución doble ($1 - 5 \times 10^3$ ufc/ml). Para las determinaciones de CIM, se diluyeron 1:1 alícuotas de esta suspensión colocadas en pocillos de microtitulación, con diluciones en serie de los compuestos de prueba (el tamaño del inóculo final era de $0,5 - 2,5 \times 10^3$ ufc/ml). Entonces se sellaron las placas de microtitulación en bolsas de plástico y se incubaron a 35°C durante 24 - 48 h en una incubadora de aire ambiental con agitación a 250 RPM.
- 5
- 10 Se evaluó la inhibición del crecimiento visible de *C. albicans* en los pocillos de la placa de microtitulación a simple vista y se confirmó mediante la lectura de DO_{600} . La tabla 6 muestra la actividad antifúngica de algunos derivados contra *C. albicans* (ATCC 24433) a una única concentración de 25 µg/ml. También se incluyen los valores de CIM de compuestos con actividad significativa.

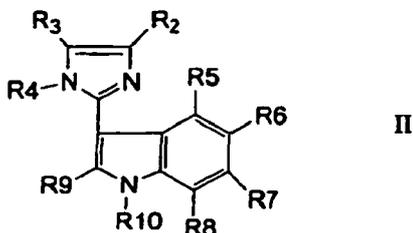
Tabla 6

| Compuesto (25 µg/ml) | Inhibición (%) tras 24 h | Inhibición (%) tras 48 h | CIM (µg/ml) |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| 5 | 0 | 0 | |
| 11 | 27 | 28 | |
| 13 | 0 | 0 | |
| 29 | 0 | 0 | |
| 33 | 0 | 0 | |
| 35 | 100 | 73 | |
| 42 | 77 | 43 | |
| 44 | 0 | 0 | |
| 6 | 0 | 0 | |
| 8 | 100 | 100 | 8 |
| 10 | 0 | 0 | |
| 32 | 93 | 100 | 8 |
| 34 | 0 | 0 | |
| 36 | 86 | 97 | 16 |
| 43 | 87 | 59 | 8 |
| 46 | 33 | 0 | |
| 83 | 0 | 0 | |

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula estructural:



o una sal del mismo, en la que:

5 R2 y R3 son independientemente arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido;

R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano; y

R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, -CH₂-arilo o -CH₂-heteroarilo;

con la condición de que los compuestos sean distintos de:

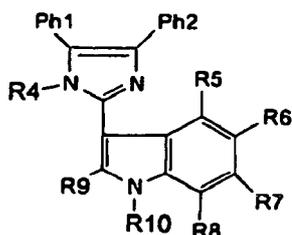
- 15 3,3'-[5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2,4-diil]bis-1H-indol;
 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(3-indolil)imidazol;
 3-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-1-metil-1H-indol);
 3-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-1H-imidazol-2-il]-1-metil-1H-indol;
 3-[4-(4-bromofenil)-5-fenil-1H-imidazol-2-il]-1-metil-1H-indol;
- 20 3-[4-(4-metilfenil)-5-fenil-1H-imidazol-2-il]-1-metil-1H-indol;
 3-[4-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-imidazol-2-il]-1-metil-1H-indol;
 3-[4-(4-etoxifenil)-5-fenil-1H-imidazol-2-il]-1-metil-1H-indol;
 3-[4,5-bis(4-metoxidifenil)-1H-imidazol-2-il]-1-metil-1H-indol;
 4,4'-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-1H-imidazol-4,5-diil]bis[N,N-dimetil]bencenamina;
- 25 4,4'-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-1H-imidazol-4,5-diil]bis[N,N-dimetil]bencenamina;
 2-((3-indolil)-4,5-bis[4-(dimetilamino)fenil]imidazol);
 2-((3-indolil)-4,5-bis[4-(dietilamino)fenil]imidazol);
 2-((2-fenil-3-indolil)-4,5-bis[4-(dimetilamino)fenil]imidazol);
 2-((2-cloro-3-indolil)-4,5-bis[4-(dimetilamino)fenil]imidazol);
- 30 2-((2-etilcarboxilato-3-indolil)-4,5-bis[4-(dimetilamino)fenil]imidazol);

- 2-((5-cloro-3-indolil)-4,5-bis[4-(dimetilamino)fenil]imidazol;
- 2-((5-ciano-3-indolil)-4,5-bis[4-(dimetilamino)fenil]imidazol;
- 2-((5-nitro-3-indolil)-4,5-bis[4-(dimetilamino)fenil]imidazol;
- 2-((5-etilcarboxilato-3-indolil)-4,5-bis[4-(dimetilamino)fenil]imidazol;

- 5 3-((4,5-di-2-furanil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol;
- 3-[4,5-bis(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-1H-indol;
- 3-[4,5-bis(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-1-metil-1H-indol;
- 3-((4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol;
- 3-[4,5-bis(p-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-1H-indol;
- 10 3-[5-(4-nitrofenil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-1H-indol;
- 3-[5-(4-p-metoxifenil)-4-(3-indolil)-1H-imidazol-2-il]-1H-indol; y

cuando R4 a R9 sean H, y R10 sea CH₃, entonces R2 y R3 no son ambos fenilo sustituido en la posición para con -CH=CH-COOH o -CH=H-COO-*t*-Bu.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural:



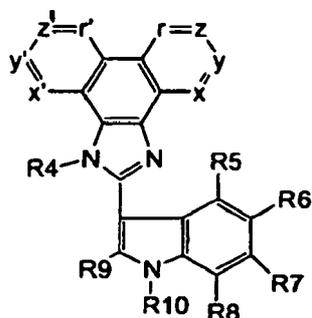
III

15

o una sal del mismo, en la que:

Ph1 y Ph2 son independientemente fenilo o fenilo sustituido.

3. Compuesto que tiene la fórmula estructural:



VI

20 o una sal del mismo, en la que:

R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloheteroalquilo, nitro o ciano;

25

R10 es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido o acilo;

x es CR11 o N;

y es CR12 o N;

5 z es CR13 o N;

r es CR14 o N;

r' es CR15 o N;

z' es CR16 o N;

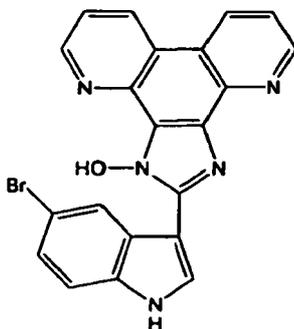
y' es CR17 o N;

10 x' es CR18 o N; y

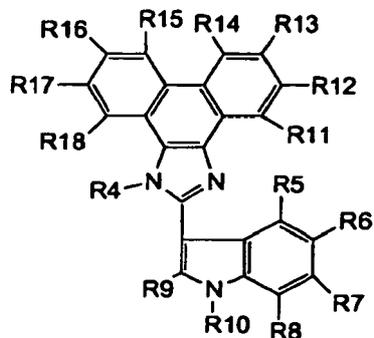
R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano,

15 con la condición de que el compuesto sea distinto de:

2-((5-bromo-1H-indol-3-il)-6,9-diyodo-1H-fenantro[9,10-d]imidazol; y



4. Compuesto según la reivindicación 3, que tiene fórmula estructural:



VII

20 en la que R₄-R₁₈ tienen el significado facilitado en la reivindicación 3.

5. Compuesto según la reivindicación 3, en el que:

x es CR11 o N;

y es CR12;

z es CR13;

r es CR14 o N;

r' es CR15 o N;

5 z' es CR16;

y' es CR17; y

x' es CR18 o N.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que:

x es CR11;

10 y es CR12;

z es CR13;

r es CR14 o N;

r' es CR15;

z' es CR16;

15 y' es CR17; y

x' es CR18 o N.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que:

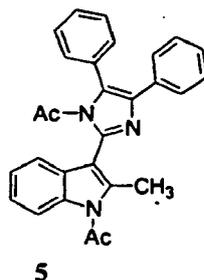
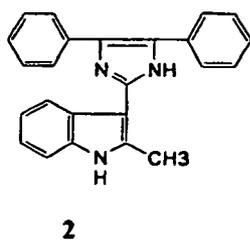
20 R11, R12, R14, R15, R16 y R18 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano; y

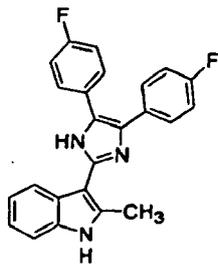
25 R13 y R17 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, tiol, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilalquenilo, alquilalquinilo, alcoxilo, alquiltio, acilo, ariloxilo, amino, amido, carboxilo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, nitro o ciano.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que:

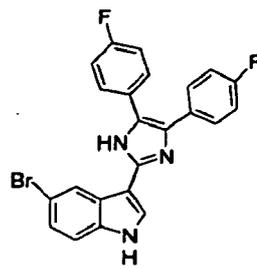
R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 son cada uno hidrógeno.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

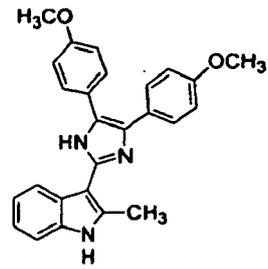




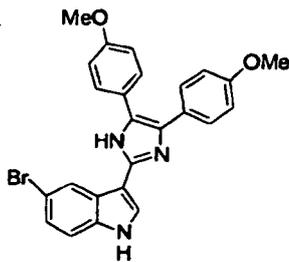
7



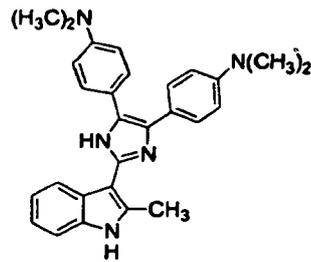
8



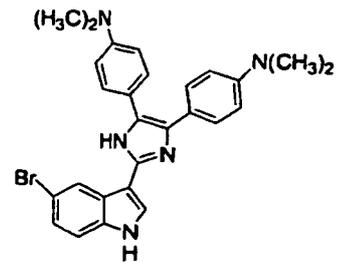
9



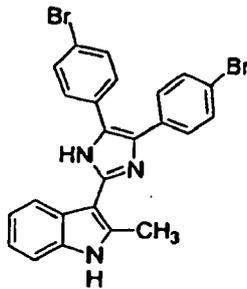
10



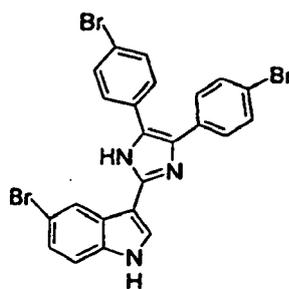
11



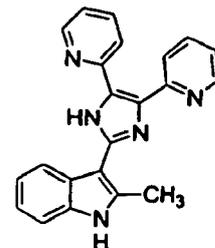
12



13



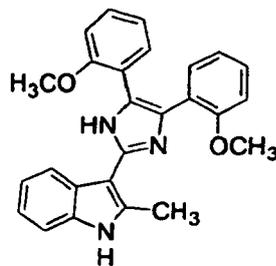
14



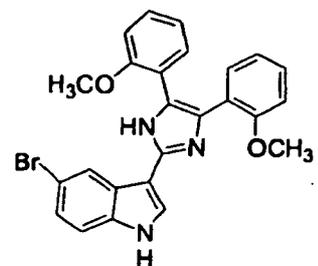
15



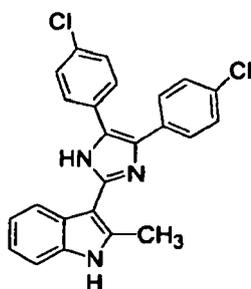
16



17



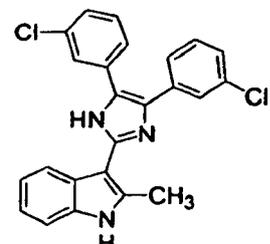
18



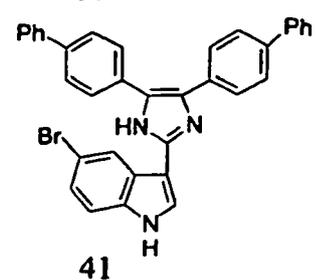
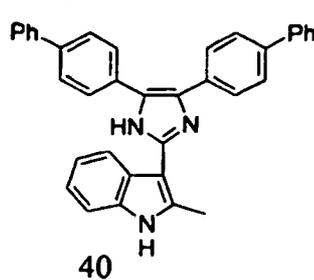
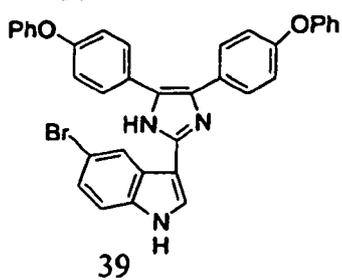
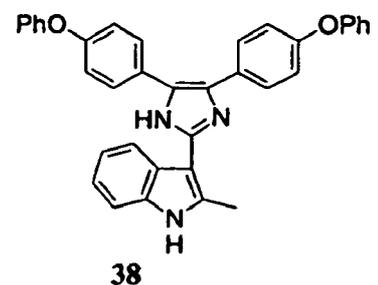
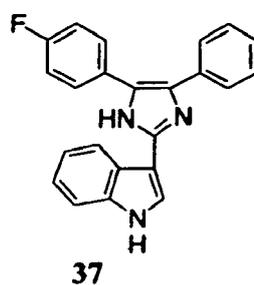
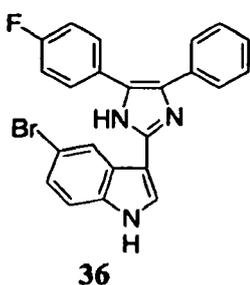
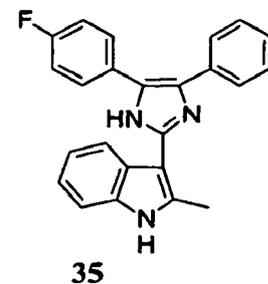
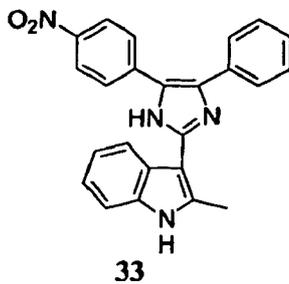
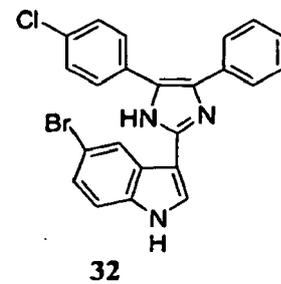
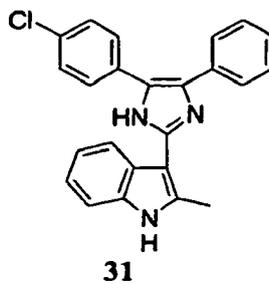
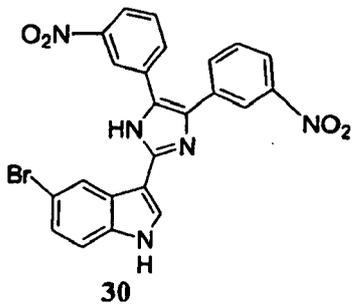
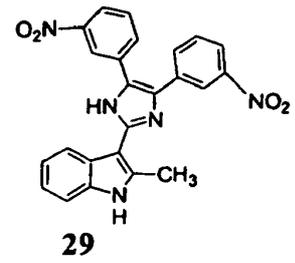
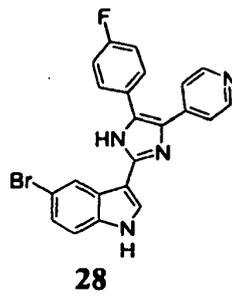
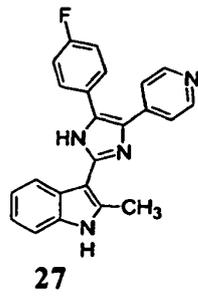
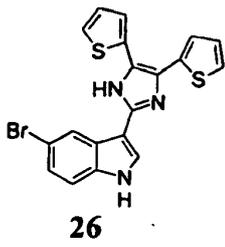
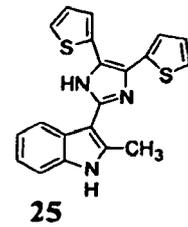
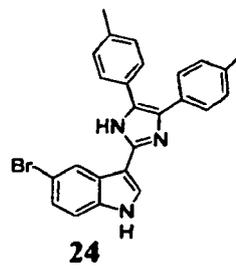
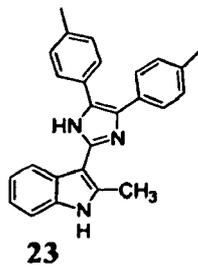
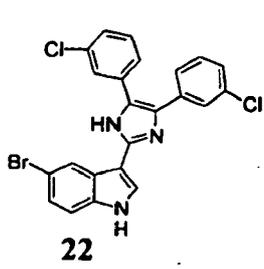
19

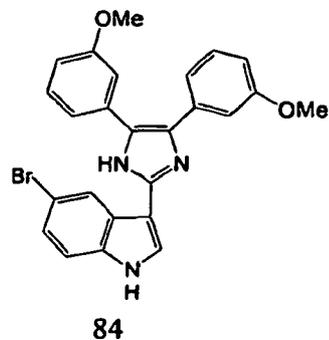
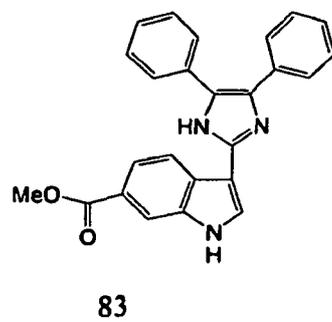
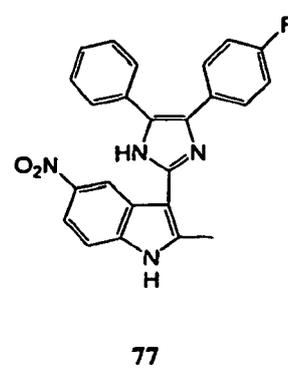
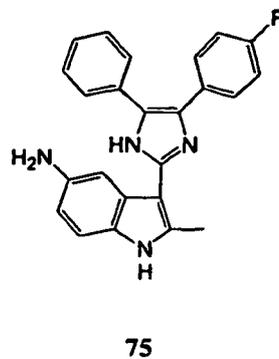
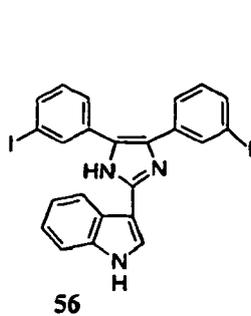
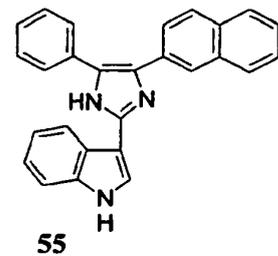
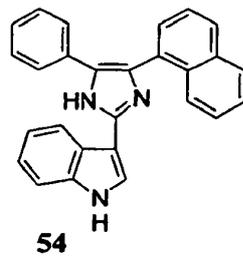
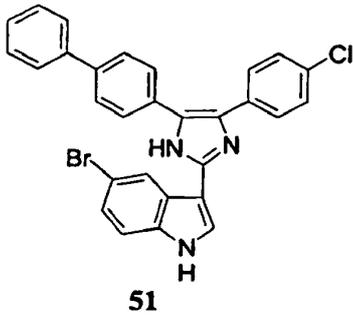
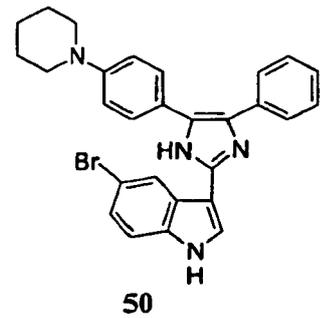
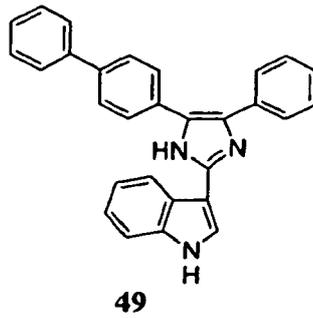
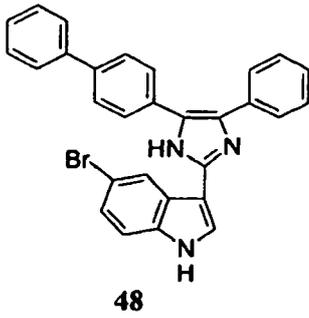
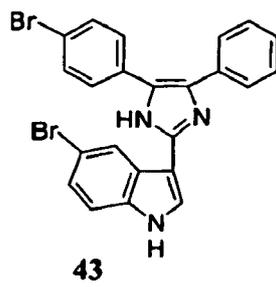
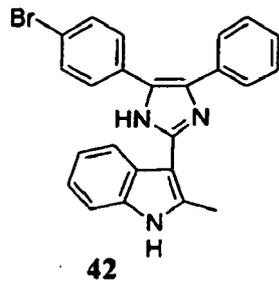


20



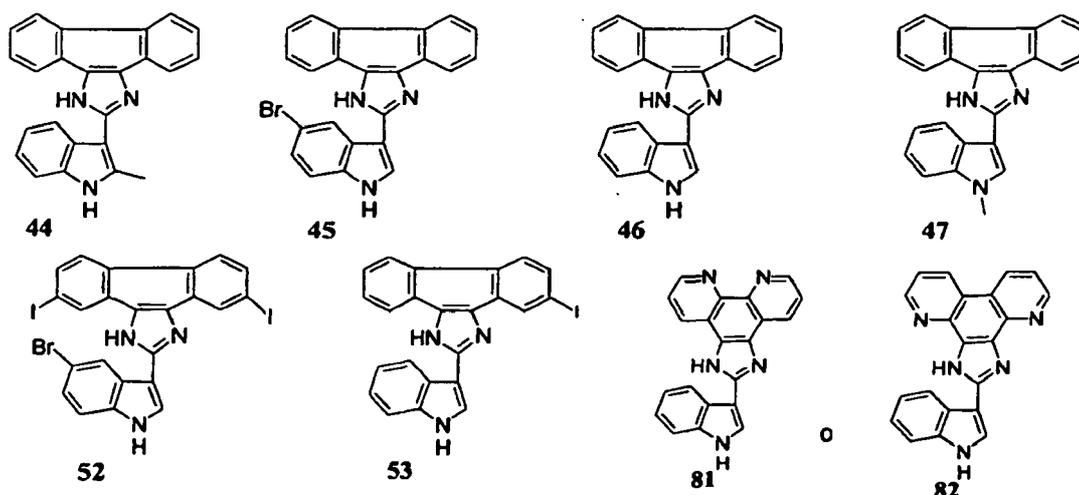
21





5

10. Compuesto según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es:



11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que dicho compuesto es: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 43, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 75, 83 u 84.
- 5 12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que dicho compuesto es: 44, 45, 46 ó 53.
13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que dicho compuesto es: 45.
14. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que dicha composición es una formulación liposómica.
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección microbiana en un animal que lo necesita, en el que dicha infección microbiana es una infección bacteriana o fúngica y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana y/o antifúngica.
- 15 17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que dicha infección microbiana está asociada con una enfermedad o un trastorno.
18. Compuesto según la reivindicación 16 ó 17, en el que dicha infección microbiana es una infección bacteriana y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.
19. Compuesto según la reivindicación 16 ó 17, en el que dicha infección microbiana es una infección fúngica y dicho compuesto tiene actividad antifúngica.
- 20 20. Compuesto según la reivindicación 16 ó 17, en el que dicha infección microbiana es una infección por una bacteria resistente a fármacos y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.
21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que dicha bacteria resistente a fármacos es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina o *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.
- 25 22. Compuesto según la reivindicación 18, en el que dicha infección bacteriana es una infección por bacterias Gram-positivas.
23. Compuesto según la reivindicación 18, en el que dicha infección bacteriana es una infección por *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*.
24. Compuesto según la reivindicación 19, en el que dicha infección fúngica es una infección por *Candida*.
- 30 25. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, en el que dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes antimicrobianos.

26. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en la inhibición del crecimiento y/o la proliferación de una célula microbiana, en el que dicha célula microbiana es una célula bacteriana o una célula fúngica y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana y/o antifúngica.
- 5 27. Compuesto según la reivindicación 26, en el que dicha célula microbiana es una célula bacteriana y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.
28. Compuesto según la reivindicación 26 ó 27, en el que dicha célula microbiana es una célula fúngica y dicho compuesto tiene actividad antifúngica.
29. Compuesto según la reivindicación 26 ó 27, en el que dicha célula microbiana es una célula bacteriana resistente a fármacos y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.
- 10 30. Compuesto según la reivindicación 29, en el que dicha célula bacteriana resistente a fármacos es una célula de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, célula de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina o célula de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.
31. Compuesto según la reivindicación 27, en el que dicha célula bacteriana es una célula de bacteria Gram-positiva.
- 15 32. Compuesto según la reivindicación 27, en el que dicha célula bacteriana es una célula de *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*.
33. Compuesto según la reivindicación 28, en el que dicha célula fúngica es una célula de *Candida*.
34. Composición antimicrobiana para su uso en la inhibición del crecimiento y/o la proliferación de una célula microbiana que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha célula microbiana es una célula bacteriana o una célula fúngica y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana y/o antifúngica.
- 20 35. Composición según la reivindicación 34, en la que dicha composición antimicrobiana es una composición antibacteriana y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.
36. Composición según la reivindicación 35, en la que dicha composición antibacteriana puede inhibir el crecimiento de una o más bacterias Gram-positivas.
- 25 37. Composición según la reivindicación 35, en la que dicha composición antibacteriana puede inhibir el crecimiento de una o más bacterias seleccionadas del grupo de: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.
38. Composición según la reivindicación 34, en la que dicha composición antimicrobiana es para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de una bacteria resistente a fármacos y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.
- 30 39. Composición según la reivindicación 38, en la que dicha bacteria resistente a fármacos es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina o *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.
- 35 40. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, en la que dicha composición antimicrobiana está formulada para la incorporación en un producto cosmético, producto para el cuidado personal, producto de limpieza, barniz, pintura, pulverización, jabón o detergente.
41. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de una célula microbiana, en el que dicha célula microbiana es una célula bacteriana o una célula fúngica y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana y/o antifúngica.
- 40 42. Uso según la reivindicación 41, en el que dicha célula microbiana es una célula bacteriana y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.
43. Uso según la reivindicación 41, en el que dicha célula microbiana es una célula fúngica y dicho compuesto tiene actividad antifúngica.
- 45 44. Uso según la reivindicación 41, en el que dicha célula microbiana es una célula bacteriana resistente a fármacos

y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.

45. Uso según la reivindicación 44, en el que dicha célula bacteriana resistente a fármacos es una célula de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, célula de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina o célula de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.

5 46. Uso según la reivindicación 44, en el que dicha célula bacteriana es una célula de bacteria Gram-positiva.

47. Uso según la reivindicación 42, en el que dicha célula bacteriana es una célula de *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*.

48. Uso según la reivindicación 43, en el que dicha célula fúngica es una célula de *Candida*.

10 49. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección microbiana en un animal que lo necesita, en el que dicha infección microbiana es una infección bacteriana o una infección fúngica y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana y/o antifúngica.

50. Uso según la reivindicación 49, en el que dicha infección microbiana está asociada con una enfermedad o un trastorno.

15 51. Uso según la reivindicación 49 ó 50, en el que dicha infección microbiana es una infección bacteriana y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.

52. Uso según la reivindicación 49 ó 50, en el que dicha infección microbiana es una infección fúngica y dicho compuesto tiene actividad antifúngica.

20 53. Uso según la reivindicación 49 ó 50, en el que dicha infección microbiana es una infección por una bacteria resistente a fármacos y dicho compuesto tiene actividad antibacteriana.

54. Uso según la reivindicación 53, en el que dicha bacteria resistente a fármacos es *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina o *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.

25 55. Uso según la reivindicación 51, en el que dicha infección bacteriana es una infección por bacterias Gram-positivas.

56. Uso según la reivindicación 51, en el que dicha infección bacteriana es una infección por *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*.

57. Uso según la reivindicación 52, en el que dicha infección fúngica es una infección por *Candida*.

30 58. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 57, en el que dicho compuesto o medicamento se usa en combinación con uno o más agentes antimicrobianos.

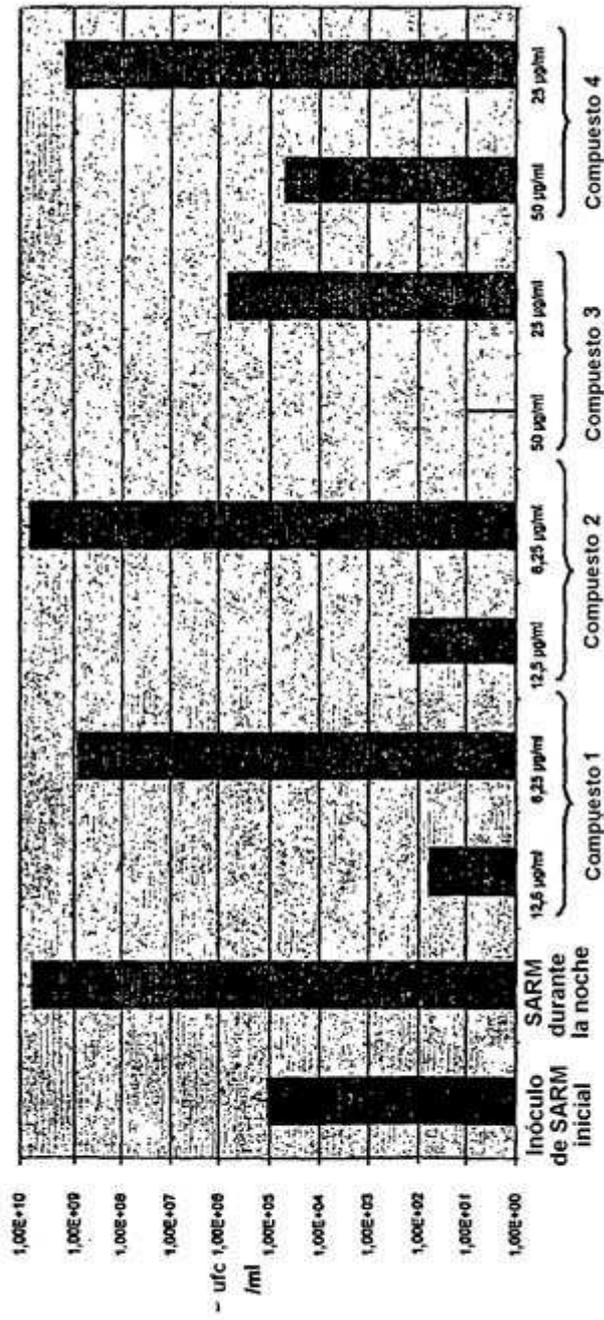


Figura 1