

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 059**

51 Int. Cl.:

C07D 235/18 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2009** **E 09795514 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2373631**

54 Título: **Compuestos antibacterianos**

30 Prioridad:

02.12.2008 GB 0821913

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

02.06.2015

73 Titular/es:

SUMMIT THERAPEUTICS PLC (100.0%)
85B Park Drive
Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY,
GB

72 Inventor/es:

WILSON, FRANCIS XAVIER;
JOHNSON, PETER DAVID;
VICKERS, RICHARD;
STORER, RICHARD;
WYNNE, GRAHAM MICHAEL;
ROACH, ALAN GEOFFREY;
DE MOOR, OLIVIER;
DORGAN, COLIN RICHARD y
DAVIS, PAUL JAMES

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 537 059 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

Compuestos antibacterianos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos para uso en un método para tratar infecciones por *Clostridium difficile*. También se refiere a compuestos para uso en un método para tratar enfermedades asociadas a *Clostridium difficile* (CDAD) seleccionadas entre: (a) colitis; (b) colitis pseudomembranosa; y (c) diarrea causada por *Clostridium difficile*.

10 Antecedentes de la invención15 (a) Fármacos antibacterianos y *Clostridium difficile*

El desarrollo de fármacos antibacterianos representa uno de los avances médicos más importantes del siglo 20. Las enfermedades que antes no se podían tratar ahora se podrían controlar fácilmente y se consideró que muchas enfermedades se podrían erradicar con estos nuevos medicamentos milagrosos. A pesar de estos avances significativos en tratamientos, las enfermedades infecciosas son la tercera causa principal de mortalidad en Estados Unidos (Clin. Infect. Dis., 2004, 38, 1279-1286) y siguen siendo uno de los problemas sanitarios mundiales más importantes. Las tasas de resistencia en todas las principales bacterias patógenas están aumentando drásticamente y es de especial preocupación el aumento del número y gravedad de las infecciones nosocomiales (Infectious Disease Society of America, 2004, Bad Bugs, No Drugs). La aparición de patógenos resistentes a múltiples fármacos ha hecho que muchos de los actuales fármacos de primera línea sean completamente ineficaces en el control de muchas enfermedades.

Un subgrupo particular de patógenos bacterianos de interés es el clasificado como bacterias formadoras de esporas. Las esporas bacterianas (endoesporas) son estructuras latentes, no reproductivas formadas por bacterias, respuesta al estrés ambiental. Una vez que las condiciones ambientales se convierten en favorables, las esporas germinan y las bacterias proliferan. En el caso de bacterias patógenas, la germinación en un anfitrión humano puede da como resultado la enfermedad.

Las esporas bacterianas son muy resistentes a muchos agentes y condiciones ambientales, que incluyen radiación, desecación, temperatura, hambre y agentes químicos. Esta tolerancia natural a los agentes químicos permite que las esporas sean resistentes durante muchos meses en entornos clave, tales como hospitales, otros centros sanitarios e instalaciones para producción de alimentos en las que los productos de limpieza, germicidas y procesos de esterilización convencionales no erradican las bacterias. En el caso de producción de alimentos, la presencia de esporas puede tener consecuencias significativas que van desde el simple deterioro de los alimentos a través de la propagación de agentes patógenos que se transmiten por los alimentos e intoxicaciones alimentarias. Más recientemente, se ha prestado atención a los riesgos asociados con las esporas de *Bacillus anthracis*, el agente que causa el ántrax. Las esporas se pueden preparar fácilmente como un polvo seco que se puede diseminar mediante numerosos métodos y se usa como un agente de bioterrorismo. El ántrax se considera el agente de bioterrorismo individual más preocupante (CDC Emerg. Infect. Dis., 2004, 5 (4), 552-555). Esto se puede resaltar por los ataques postales con ántrax en Estados Unidos en 2001. Se produjeron 22 infecciones confirmadas dando como resultado 5 muertes con el coste de limpieza y descontaminación después de los ataques estimados en \$1 billones.

Las bacterias que forman endoesporas Gram-positivas de los géneros *Bacillus* y *Clostridium* son bacterias formadoras de esporas importantes. Los ejemplos del género *Bacillus* preocupantes para la salud de los seres humanos incluyen, pero no se limitan a, *B. anthracis* y *B. cereus*. El *Bacillus anthracis* es motivo de especial preocupación como el agente causal del ántrax. La infección por ántrax se puede producir a través de ingestión, inhalación o contacto cutáneo con esporas de *Bacillus anthracis* que da como resultado tres formas clínicas distintas. La infección cutánea representa aproximadamente un 95 % de todas las infecciones y por lo general se controla bien con el uso de antibióticos adecuados. Aproximadamente un 20 % de los casos no tratados de ántrax cutáneo darán como resultado la muerte. La infección intestinal se caracteriza por una inflamación aguda del tracto intestinal que da como resultado náuseas, pérdida de apetito, vómitos, fiebre, dolor abdominal, vómitos de sangre y diarrea severa. El ántrax intestinal da como resultado la muerte en un 25 % a un 60 % de los casos. La forma más grave de la enfermedad es el ántrax pulmonar que a menudo es mortal, incluso con administración agresiva y oportuna del antibiótico. La capacidad para dispersar fácilmente esporas de ántrax a través del aire y en un área amplia para inducir el ántrax pulmonar hace que el ántrax sea el agente de bioterrorismo principal.

Los miembros del género *Clostridium* son anaerobios obligados, formadores de esporas, Gram-positivos. Las especies a modo de ejemplo que causan la enfermedad humana incluyen, pero no se limitan a, *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. botulinum*, *C. sordellii* y *C. difficile*. Los Clostridia se asocian con diversas enfermedades humanas incluyendo tétano, gangrena gaseosa, botulismo y colitis pseudomembranosa y pueden ser un agente causal en la intoxicación alimentaria.

De particular preocupación es la enfermedad causada por *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* causa enfermedades asociadas a *Clostridium difficile* (CDAD) y se ha producido un aumento de diez veces en el número de casos en los últimos 10 años, con cepas hipervirulentas y resistentes a fármacos que ahora se están convirtiendo en endémicas. Las cifras recientes de La HPA Muestran que se produjeron 55.681 casos de infección por *C. difficile* en pacientes con 65 años de edad y más en Inglaterra en 2006 (hasta un 8 % en el año anterior). Tal vez lo más preocupantes son los casos de CDAD sin ningún uso de antibiótico subyacente que se están informando en la actualidad.

Clostridium difficile es una bacteria entérica comensal, cuyos niveles se mantienen en jaque por la flora intestinal normal. Sin embargo, la bacteria es el agente causal de la enfermedad asociada a *C. difficile* (CDAD) y se ha identificado como la causa principal de la manifestación más grave de CDAD, la colitis pseudomembranosa. La CDAD se asocia con una amplia gama de síntomas que van desde diarrea leve a colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico y muerte. El principal factor de riesgo para el desarrollo de CDAD es el uso de antibióticos que alteran la flora bacteriana entérica normal causando un crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*. Aunque la clindamicina es el antibiótico principal asociado con CDAD, la enfermedad se asocia ahora con casi todos los antibióticos, incluyendo miembros de la fluoroquinolona, cefalosporinas, macrólidos, β -lactama y otras muchas clases.

CDAD es principalmente preocupante en las instalaciones hospitalarias y es de especial preocupación entre los pacientes de edad más avanzada, en los que las tasas de mortalidad son particularmente elevadas. Las tasas informadas de CDAD han aumentado drásticamente en los últimos años con más de 55.000 casos informados en el Reino Unido en 2006 (Health Protection Agency Surveillance of Healthcare Associated Infections Report 2007).

Las tasas de mortalidad en Estados Unidos han aumentado de 5,7 por millón de población en 1999 a 23,7 por millón en 2004. Las tasas de colonización de *C. difficile* en la población general son de hasta un 3 % aunque la hospitalización aumenta drásticamente las tasas de colonización hasta un 25 %. Es de preocupación en particular la aparición de nuevas cepas endémicas. Un ejemplo particularmente relevante es la cepa BI/NAP1 hipervirulenta (también conocida como ribotipo 027) que muestra aumento de la producción de toxina A y B así como la producción de nuevas toxinas binarias adicionales.

Un factor crítico asociado con clostridia son las altas tasas de esporas bacterianas presentes en entornos hospitalarios. Se ha demostrado recientemente que muchos de los productos de limpieza hospitalaria convencionales en uso son ineficaces para erradicar las esporas de *Clostridium* para el entorno dando como resultado un control de la enfermedad ineficaz (Infect Cont. Hosp. Epidemiol., 2007, 28, 920-5). Las características de hiperesporulación de cepas tales como BI/NAP1 contribuyen significativamente a la cuestión.

Aunque los factores principales de riesgo asociados con CDAD son el uso de antibióticos subyacente y la edad (CMAJ, 2008, 179 (8), 767-772; J. Antimicrob. Chem., 2003, 51, 1339-1350) existen otros numerosos factores asociados que incluyen por ejemplo el uso de inhibidores de bomba de protones, uso de antagonistas del receptor H2, uso de diuréticos, duración de la estancia hospitalaria, uso de tubos de alimentación, ventilación mecánica y comorbilidad subyacente.

La acidez gástrica es parte del mecanismo de defensa natural frente a patógenos ingeridos y cualquier reducción en la acidez del estómago puede dar como resultado la colonización del tracto gastrointestinal superior normalmente estéril que puede dar como resultado una alteración de la microflora entérica normal. Como tal, el uso de agentes supresores de ácido gástrico, tales como inhibidores de bomba de protones (PPI) y antagonistas del receptor de histamina H2 (H2RA) está asociado con un aumento del riesgo de colonización por *C. difficile* y el posterior desarrollo de CDAD. El uso de las PPI y los H2RA se ha asociado anteriormente con otras infecciones entéricas tales como diarrea de viajero, salmonelosis y cólera. Dial *et al.* han informado que el riesgo de CDAD aumenta con el uso de agentes supresores de ácido gástrico tanto en la comunidad (JAMA, 2005, 294 (23), 2989-2995) como en instalaciones hospitalarias (CMAJ, 2004, 171 (1), 33-38).

Las PPI incluyen, pero no se limitan a, omeprazol (Losec, Prilosec, Zegerid), lansoprazol (Prevacid, Zoton, Inhibitol), esomeprazol (Nexium), pantoprazol (Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan) y rabeprazol (Rabecid, Aciphex, Pariet, Rabeloc).

Los H2RA incluyen, pero no se limitan a, cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zinetac, Zantac), famotidina, (Pepcidine, Pepcid), roxatidina (Roxit) y nizatidina (Tazac, Axid).

La triple terapia con PPI o H2RA junto con una combinación de dos antibióticos es un tratamiento reconocido para la erradicación de infecciones por *Helicobacter pylori* (Aliment. Pharmacol. Ther., 2001, 15 (5), 613-624; *Helicobacter.*, 2005, 10 (3), 157-171). Sin embargo, existen unos cuantos informes sobre que este régimen de triple terapia puede conducir a efectos secundarios por CDAD (Am. J. Gastroenterol., 1998, 93 (7), 1175-1176; J. Int. Med., 1998, 243 (3), 251-253; Aliment. Pharm. Ther., 2001, 15 (9), 1445-1452; Med. Sci. Monit., 2001, 7 (4), 751-754). Los agentes antibacterianos habituales usados para tratar infecciones por *Helicobacter pylori* son una combinación de agentes

seleccionados entre, pero no limitados a metronidazol, amoxicilina, levofloxacina y claritromicina – muchos de los cuales se asocian fuertemente con el desarrollo de CDAD.

Las terapias actuales son extremadamente limitadas; en particular, en vista del hecho de que casi todas las clases de antibióticos se asocian con la causa de la enfermedad. El único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de CDAD es la vancomicina aunque también se usa ampliamente el metronidazol. El uso generalizado de la vancomicina para el tratamiento de CDAD es motivo de preocupación debido a su acción bacteriostática frente a clostridia, coste relativamente elevado y la posible selección de cepas de *C. difficile* resistentes, así como otras bacterias (en particular *Enterococcus spp.*). Una cuestión fundamental tanto con metronidazol como con vancomicina es la tasa elevada de recaída con al menos un 20 % de los pacientes experimentando al menos un episodio recurrente. Se propone que la recaída se produce debido a la incapacidad para erradicar las esporas de clostridium durante la terapia dando como resultado la proliferación posterior a un estado patógeno. Esta incapacidad para controlar la formación de esporas permite la contaminación continua del entorno hospitalario. Como tal, agentes capaces de erradicar células y endoesporas de control vegetativo serían de ventaja significativa.

La opción de terapia primaria para el tratamiento de CDAD es la interrupción de cualquier tratamiento antimicrobiano actual seguido de uso apropiado de cualquiera de vancomicina o metronidazol. Ambos agentes se administran generalmente por vía oral, aunque el metronidazol también se puede administrar por vía intravenosa y en casos graves, la vancomicina se puede administrar también a través de otras numerosas vías que incluyen intracolónica, a través de un tubo gástrico nasal o como un enema de retención de vancomicina. Los agentes antibióticos adicionales que han informado para su uso en el tratamiento de CDAD incluyen ácido fusídico, rifamicina y sus análogos, teicoplanina y bacitracina aunque ninguno muestra una eficacia en particular sobre la vancomicina o el metronidazol. Además de detener cualquier tratamiento antibacteriano transgresor, el uso de agentes antiperistálticos, opiáceos, o loperamida se deben evitar ya que pueden reducir la eliminación de las toxinas de *C. difficile* y agravar la lesión colónica mediada por toxinas. Estos agentes también pueden provocar íleo y causar dilatación tóxica del colon (J. Med. Microbiol., 2005, 54, 101-111;.. JAMA, 1993, 269, 71-5;.. Postgrad. Med J., 1990, 66 (777), 582).

Las terapias alternativas, usadas como agentes solos convencionales o en conjunto con agentes antibacterianos, están dirigidos a cualquiera intento de restablecer la población de microorganismos del intestino nativos, reduciendo los niveles de toxinas de *C. difficile* o estimulando el sistema inmunológico (para revisiones véase Antibiotic Treatment for Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Adults, Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2007, Publicación 3. Art. N°: CD004610.; Clin. Inf. Dis., 2008, 46 (S1), S32-S42; Clin. Inf. Dis., 2007, 45 (S2), S122-S128; J. Med. Microbiol., 2005, 54, 101-111 y referencias en el mismo). Por lo tanto, las terapias alternativas para CDAD incluyen el suministro de *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus acidophilus* en conjunto con antibióticos, trasplante fecal y en casos graves cuando todas las otras opciones de terapias han fallado, cirugía. Aunque las tasas de colectomía son bajas (hasta un 3 % de los casos) se asocia con tasas de mortalidad elevadas (hasta un 60 %).

Por lo tanto, existe una necesidad urgente de agentes nuevos y eficaces para tratar enfermedades asociadas con bacterias formadoras de esporas, en particular las causadas por miembros de los géneros *Clostridium* y *Bacillus* y en particular enfermedades asociadas con infección por *Clostridium difficile*. Esta necesidad es particularmente aguda a la vista de la naturaleza refractaria de *Clostridium difficile* a muchos antibióticos de amplio espectro (incluyendo antibióticos de β -lactama y quinolona) y la frecuencia con la que aparece la resistencia (Antimicrob. Agents Chemother., 1985, 28 (6): 842-844).

(b) Técnica anterior

El documento de patente WO2007056330, el documento de patente WO2003105846 y el documento de patente WO2002060879 desvelan diversos 2-amino benzimidazoles como agentes antibacterianos.

El documento de patente WO2007148093 desvela diversos 2-amino benzotiazoles como agentes antibacterianos.

El documento de patente WO2006076009, el documento de patente WO2004041209 y Bowser *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 5652-5655) desvelan diversos compuestos de benzimidazol sustituido útiles como agentes antiinfecciosos que disminuyen la resistencia, virulencia, o crecimiento de microbios. Se dice que los compuestos no presentan actividad antimicrobiana intrínseca *in vitro*.

La Patente de Estados Unidos N° 5.824.698 (y el documento de patente WO 96/16042 correspondiente) desvela diversos dibenzimidazoles como antibióticos de amplio espectro, que desvelan actividad frente a bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, incluyendo *Staphylococcus spp.* y *Enterococcus spp.* Sin embargo, este documento no desvela actividad frente a bacterias formadoras de esporas anaeróbicas y en particular no desvela actividad frente a cualquier *Clostridium spp.* (incluyendo *C. difficile*).

El documento de patente US 2007/0112048 A1 desvela diversas bi- y triarilimidazolidinas y bi- y triarilamidinas como antibióticos de amplio espectro, que desvelan actividad frente a bacterias tanto Gram-negativas como Gram-positivas, incluyendo *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Clostridium* spp. Sin embargo, este documento no desvela compuestos de fórmula general (I) tal como se describe en el presente documento.

Chaudhuri *et al.* (J.Org. Chem., 2007, 72, 1912-1923) describen diversos bis-2-(piridil)-1H-benzoimidazoles (incluyendo compuestos de fórmula I tal como se describe en el presente documento) como agentes de unión a ADN. Este documento no se pronuncia sobre la posible actividad antibacteriana.

Sumario de la Invención

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto para uso en un método para tratar: infección con *Clostridium difficile* o enfermedad asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) seleccionada entre: (a) colitis; (b) colitis pseudomembranosa; y (c) diarrea causada por *Clostridium difficile*, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas a la presente.

Otros aspectos de la invención se definen en las reivindicaciones que se exponen a continuación.

Descripción detallada de la invención

Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por la presente por referencia en sus totalidades para todos los fines como si se indicara de forma específica e individual que cada publicación, patente o solicitud de patente individual se incorpora por referencia y el contenido de la misma se menciona en su totalidad.

I. Definiciones y preferencias generales

Cuando se usan en el presente documento y a menos que se indique específicamente de otro modo, los siguientes términos pretenden tener los siguientes significados además de cualquier significado más amplio (o menos amplio) con el que los términos podrían contar en la técnica:

A menos que el contexto lo requiera de otro modo, el uso en el presente documento del singular se debe leer como que incluye el plural y viceversa. El término "un" o "uno" usado en relación a una entidad se debe leer como que se refiere a una o más de esas entidades. Por lo tanto, los términos "un" (o "uno"), "uno o más", y "al menos uno" se usa en indistintamente en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "comprender", o variaciones del mismo tales como "comprende" o "que comprende", se debe leer como que indican la inclusión de cualquier número entero mencionado (por ejemplo, una presentación, elemento, característica, propiedad, etapa o limitación de método/proceso) o grupo de números enteros (por ejemplo, presentaciones, elementos, características, propiedades, etapas o limitaciones de método/proceso) pero no la exclusión de cualquier otro número entero un grupo de números enteros. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "que comprende" es inclusiva o no concluyente y no excluye números enteros adicionales, sin mencionar o etapas de método/proceso.

La expresión "que consiste básicamente en" se usa en el presente documento para requerir el número o números enteros o etapas especificados así como los que no afectan materialmente al carácter o función de la invención reivindicada.

Como se usa en el presente documento, la expresión "que consiste en" se usa para indicar la presencia del número entero mencionado (por ejemplo, una presentación, elemento, característica, propiedad, etapa o limitación de método/proceso) o grupo de números enteros (por ejemplo, presentaciones, elementos, características, propiedades, etapas o limitaciones de método/proceso) solos.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad" se usa para definir cualquier afección anómala que altera la función fisiológica y está asociada con síntomas específicos. El término se usa ampliamente para incluir cualquier trastorno, enfermedad, anomalía, patología, malestar, afección o síndrome en los que la función fisiológica está alterada independientemente de la naturaleza de la etiología (o de hecho, si se establece la base etiológica de la enfermedad). Por lo tanto, incluye afecciones que surgen por traumatismo, lesión, cirugía, ablación radiológica, envenenamiento o deficiencias nutricionales.

Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad bacteriana" se refiere a cualquier enfermedad que implica (por ejemplo, está causada, agravada, asociada con o caracterizada por la presencia de) una bacteria que reside y/o que se replica en el organismo y/o células de un sujeto. Por lo tanto, la expresión incluye enfermedades causadas o agravadas por toxinas bacterianas (que también se pueden denominar en el presente documento "intoxicación bacteriana").

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión enfermedad asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) se usa para definir cualquier enfermedad que implica (por ejemplo, está causada, agravada, asociada con o caracterizada por la presencia de) *Clostridium difficile* que reside, y/o que se replica en el organismo de un sujeto. Por lo tanto, la expresión cubre cualquier enfermedad, trastorno, patología, síntoma, afección clínica o síndrome en los que las bacterias de la especie *Clostridium difficile* actúan como agentes etiológicos o en los que está implicada, detectada o involucrada la infección con una o más cepas de *Clostridium difficile*. Por lo tanto la expresión incluye las diversas formas de colitis, colitis pseudomembranosa, diarrea y enfermedad asociada a antibióticos.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "infección bacteriana" se usa para definir una afección en la que un sujeto se infecta con una bacteria. La infección puede ser sintomática o asintomática. En el último caso, el sujeto se puede identificar como infectado en base a diversos ensayos, que incluyen por ejemplo ensayos bioquímicos, ensayos serológicos, cultivo microbiológico y/o microscopía.
- 15 Los términos *bacteriostático* y *bactericida* son términos de la técnica usados para definir la capacidad para prevenir (o reducir la tasa de) crecimiento bacteriano y para mediar (directa o indirectamente) en la destrucción celular de las células bacterianas, respectivamente. Los términos no son exclusivos mutuamente, y muchos agentes ejercen efectos tanto bacteriostático como bactericida (en algunos casos de una manera específica de dosis o específica de diana). En general, los agentes bactericidas proporcionan mejores resultados de terapéuticos y son preferentes.
- 20 Como se usa en el presente documento, la expresión "antibiótico de amplio espectro" define un agente que es bactericida y/o bacteriostático para una gama de bacterias que incluyen bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas.
- 25 La expresión "resistente a múltiples fármacos" (MDR) se aplica en el presente documento a una bacteria que define una bacteria que es resistente a dos o más clases de antibióticos que incluyen, pero no se limitan a, antibióticos seleccionados entre penicilina, meticilina, quinolona, macrólido y/o vancomicina.
- 30 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que cura, mejora o reduce los síntomas de una enfermedad o elimina (o disminuye el impacto de) su causa o causas (por ejemplo, la bacteria causal). En este caso, el término se usa de forma sinónima con el término "terapia". Por lo tanto, el tratamiento de la infección de acuerdo con la invención se puede caracterizar por la acción bacteriostática y/o bactericida (directa o indirecta) de los compuestos de la invención.
- 35 Además, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que previene o retrasada el inicio o la evolución de una enfermedad o reduce (o erradica) su incidencia dentro de una población tratada. En este caso, el término tratamiento se usa de forma sinónima con el término "profilaxis".
- 40 El término "sujeto" (que se debe leer como que incluye "individuo", "animal", "paciente" o "mamífero" cuando el contexto lo permite) define a cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para el que está indicado el tratamiento. Los sujetos mamíferos incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, animales domésticos, animales de granja, animales de zoo, animales para deportes, animales mascotas tales como perros, gatos, cobayas, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado, vacas; primates tales como simios, monos, orangutanes, y chimpancés; cánidos tales como perros y lobos; félidos tales como gatos, leones, y tigres; équidos tales como caballos, burros, y cebras; animales para alimento tales como vacas, cerdos, y ovejas; ungulados tales como ciervos y jirafas; roedores tales como ratones, ratas, hámsteres y cobayas; etc.. En realizaciones preferentes, el sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano infantil.
- 50 La expresión *bacteria Gram-positiva* es una expresión de la técnica que define una clase en particular de bacterias que se agrupan en conjunto envases de ciertas características de tinción de la pared celular.
- 55 La expresión *bacteria Gram-positiva de bajo G+C* es una expresión de la técnica que define una subclase en particular de bacterias relacionadas de forma evolutiva con las Gram-positiva en base a la composición de las bases en el ADN. La subclase incluye *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Bacillus* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp. y *Lactobacillus* spp.
- 60 La expresión "concentración inhibitoria mínima" o "MIC" define la concentración más baja de un compuesto de ensayo que es necesaria para inhibir el crecimiento de un aislado de bacterias *in vitro*. Un método común para determinar la MIC de un antibiótico es preparar varios tubos que contienen diluciones en serie del compuesto de ensayo que a continuación se inoculan con el aislado de bacterias de interés. Después de la incubación en la atmósfera y temperatura adecuadas, la MIC de un antibiótico se puede determinar a partir del tubo con la concentración más baja que no muestra turbidez.
- 65 Como se usa en el presente documento, una *cantidad eficaz* o una *cantidad terapéuticamente eficaz* de un compuesto define una cantidad que se puede administrar a un sujeto sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta

alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación de beneficio/riesgo razonable, pero una que es suficiente para proporcionar el efecto deseado, por ejemplo, el tratamiento o profilaxis manifestados por una mejora permanente o temporal en el estado del sujeto. La cantidad variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad y condición general del individuo, modo de administración y otros factores. Por lo tanto, aunque no es posible especificar una cantidad efectiva exacta, los expertos en la materia serán capaces de determinar una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual usando experimentación de rutina y conocimientos generales de fondo. Un resultado terapéutico en este contexto erradicación o disminución de los síntomas, reducción del dolor o malestar, supervivencia prolongada, mejora de la movilidad y otros marcadores de mejoría clínica. No es necesario que un resultado terapéutico sea una cura completa.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Por lo general, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en un estadio inicial de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será inferior a la cantidad terapéuticamente eficaz.

El término "eficaz" incluye efectos ventajosos tales como aditividad, sinergia, efectos secundarios reducidos, toxicidad reducida o mejor rendimiento o actividad. De forma ventajosa, un efecto eficaz puede permitir la administración de dosis más bajas de cada componente o cualquiera de ellos a un paciente, disminuyendo de este modo la toxicidad, a la vez que se produce y/o se mantiene el mismo efecto terapéutico. Un efecto *sinérgico* en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos de los componentes de la combinación cuando se presentan de forma individual. Un efecto *aditivo* en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que el efecto terapéutico de cualquiera de los componentes de la combinación cuando se presentan de forma individual.

El término *sal farmacéuticamente aceptable* tal como se aplica a los compuestos de la invención define cualquier sal de adición ácida orgánica o inorgánica no tóxica del compuesto de la base libre que es adecuada para uso en contacto con tejidos de mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas y que son acordes con una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de las sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico), ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxi benzoico, antranílico, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico y mandélico) y ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico). Los compuestos de la invención también se pueden convertir en sales por reacción con un haluro de metal alcalino, por ejemplo cloruro sódico, yoduro sódico o yoduro de litio. Preferentemente, los compuestos de la invención se convierten en sus sales por reacción con una cantidad estequiométrica de cloruro sódico en presencia de un disolvente tal como acetona.

Estas sales y los compuestos de base libre pueden existir en una forma hidratada o una forma básicamente anhidra. Las formas cristalinas de los compuestos de la invención también se contemplan y en general las sales de adición ácida de los compuestos de la invención son materiales cristalinos que son solubles en agua y diversos disolventes orgánicos hidrófilos y que, en comparación con sus formas de base libre, demuestran puntos de fusión mayores y un aumento de la solubilidad.

La expresión *solvato farmacéuticamente aceptable* tal como se aplica a los compuestos de la invención define cualquier forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que mantiene la eficacia biológica de tal compuesto. Los ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención en combinación con agua (hidratos), isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o acetona. También se incluyen formulaciones miscibles de mezclas de solvatos tales como un compuesto de la invención en combinación con una mezcla de acetona y etanol. En una realización preferente, el solvato incluye un compuesto de la invención en combinación con aproximadamente un 20 % de etanol y aproximadamente un 80 % de acetona. Por lo tanto, las fórmulas estructurales incluyen compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas así como las no hidratadas.

En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos, formas racémicas y diaestereoisómeros de los compuestos que se describen en el presente documento. Los expertos en la materia observarán que, debido a los átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica presentes en los compuestos de la invención, los compuestos se pueden producir en formas ópticamente activas y racémicas. Si un centro quiral u otra forma de centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, se pretende que todas las formas de tal isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diaestereoisómeros, queden cubiertas en el presente documento. Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral (o múltiples centros quirales) se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiomérico individual solo. Por lo tanto, las referencias a los compuestos de la presente invención incluyen los productos como una mezcla de diaestereoisómeros, como diaestereoisómeros individuales, como una mezcla de enantiómeros así como en forma de enantiómeros individuales.

Por lo tanto, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos y formas racémica de los mismos de los compuestos de la invención, y a menos que se indique de otro modo (por ejemplo, mediante el uso de fórmulas estructurales con cuñas discontinuas) se pretende que los compuestos que se muestran en el presente documento incluyan todos los isómeros ópticos posibles de los compuestos representados de este modo. en los casos en los que la forma estereoquímica del compuesto es importante para utilidad farmacéutica, la invención contempla el uso de un eutémero aislado.

En la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" define una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado. La expresión "alquilo C₁-C₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-hexilo. La expresión "alquilo C₁-C₉" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de uno a nueve átomos de carbono. La expresión "alquilo C₁-C₁₅" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de uno a quince átomos de carbono. Los grupos alquilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

"Alquilo C₁-C₄" tiene un significado similar excepto en que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

"Alquenilo C₂-C₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo, 2-propenilo, y 3-hexenilo.

La expresión "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ tal como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En la presente memoria descriptiva, el término "alquenilo" define una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. La expresión "alquenilo C₁-C₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono. La expresión "alquenilo C₁-C₉" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene de uno a nueve átomos de carbono. La expresión "alquenilo C₁-C₁₅" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene de uno a quince átomos de carbono. Es preferente el alquenilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen etenilo, 2-propenilo, y 3-hexenilo. Los grupos alquenilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

En la presente memoria descriptiva el término "alquinilo" define una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. La expresión "alquinilo C₁-C₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono. La expresión "alquinilo C₁-C₉" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene de uno a nueve átomos de carbono. La expresión "alquinilo C₁-C₁₅" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene de uno a quince átomos de carbono. Es preferente el alquinilo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen etinilo, 2-propinilo, y 3-hexinilo. Los grupos alquinilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

El término "heterociclilo" define un sistema de anillos de 3 a 14 miembros saturado o parcialmente saturado (excepto cuando se especifican números alternativos de átomos en el anillo) similar al cicloalquilo pero en el que al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido con N, O, S, SO o SO₂. Los ejemplos incluyen piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano y pirrolidina.

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclilo" se refiere a un resto mono- o policíclico que contiene 3 o más (por ejemplo, 3-14, 3-10 o 3-8) átomos de carbono. Los restos de carbociclilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Los restos de carbociclilo mono- y bicíclicos son preferentes. Los restos de carbociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados e incluyen sistemas bicíclicos o tricíclicos condensados. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y también sistemas unidos por puente tales como norbornilo y adamantilo.

Los restos de carbociclilo saturado son preferentes y en el presente documento se denominan "cicloalquilos" y el término "cicloalquilo" se usa en el presente documento para definir un anillo carbocíclico de 3 a 14 miembros saturado que incluye sistemas bicíclicos o tricíclicos condensados. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y también sistemas unidos por puente tales como norbornilo y adamantilo. Los restos de cicloalquilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

En la presente memoria descriptiva, el término "arilo" define un grupo mono-, bi- o tricíclico aromático de 5-14 miembros (por ejemplo, 5-10) y al menos un anillo del mismo es aromático. Por lo tanto, los grupos arilo bicíclicos pueden contener solamente un anillo aromático. Los ejemplos de restos aromáticos son benceno, naftaleno,

imidazol y piridina. El término también incluye sistemas bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más de los anillos tienen carácter aromático. El indano es un ejemplo de este tipo de sistema.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" son restos de arilo tal como se ha definido anteriormente que contienen heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, azufre y/o oxígeno). El término también incluye sistemas en los que un anillo que tiene carácter aromático está condensado con un anillo saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos incluyen sistemas de anillos de piridina, pirimidina, furano, tiofeno, indol, isoindol, indolina, benzofurano, benzoimidazol, benzoimidazolina, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, quinazolina, tiazol, benzotiazol, benzoxazol, indazol e imidazol. A menos que se indique de otro modo, se va a interpretar que el término "arilo" incluye grupos heteroarilo tal como se ha definido anteriormente.

Los grupos arilo y heteroarilo de la invención se pueden sustituir opcionalmente con uno o más átomos de halógeno.

En la presente memoria descriptiva, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

En las fórmulas generales de la presente invención (y en particular en la fórmula general (I) como se describe a continuación), los órdenes de los enlaces de los anillos especificados pueden variar cuando los diversos heteroátomo o heteroátomos posibles implican requisitos específicos para satisfacer la aromaticidad, prevenir la antiaromaticidad y estabilizar las formas tautoméricas debido a la localización. En tales casos, los órdenes de enlaces apropiados de las estructuras de anillo en las fórmulas estructurales de la presente invención se contemplan en el presente documento.

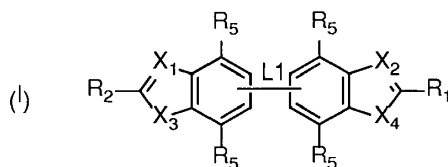
El término "simétrico" tal como se aplica a los compuestos de fórmula (I) puede definir compuestos en los que los sustituyentes R^1 y R^2 son los mismos.

El término "asimétrico" tal como se aplica a los compuestos de fórmula (I) puede definir compuestos en los que los sustituyentes R^1 y R^2 son diferentes.

II. Compuestos de acuerdo con la invención

(a) Consideraciones estructurales

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general (I):



en la que los sustituyentes son tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas a la presente, o puede ser un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos particularmente preferentes de fórmula general (I) se enumeran en la Tabla 1 (a continuación):

Tabla 1

Número del compuesto	Nombre del Compuesto
1	4,4'-(1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina
2	3,3'-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina
3	4,4'-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)difenol
4	4,4'-(3'-metil-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina
5	4,4'-(1-metil-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina
6	4,4'-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)bis(N-metilaniлина)
7	2,2'-bis(4-metoxifenil)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
8	4-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)aniлина
9	4-(2'-fenil-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)aniлина

10	2'-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
11	5,5'-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dipiridin-2-amina
12	2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

En cada caso, la invención contempla sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos enumerados.

5 En el presente documento, las referencias a números de compuestos en particular se refieren a los números en la Tabla 1.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante modificación de rutina de los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.824.698 (cuyo contenido se incorpora por la presente en el presente documento por referencia) y tal como se describe en el Ejemplo 1 (a continuación).

(b) Consideraciones funcionales

(i) Efecto y Selectividad frente a cepas de *Clostridium difficile*

15 Los compuestos de la invención preferentes son agentes de *Clostridium difficile* selectivos.

La expresión "agente de *Clostridium difficile* selectivo" se usa en el presente documento para definir compuestos que presentan actividad bacteriostática y/o bactericida frente a una o más cepas de *C. difficile* pero que no presentan actividad bacteriostática y/o bactericida frente a uno o más representantes de la flora del intestino normal seleccionados entre: (a) *Escherichia* spp. (por ejemplo, *Escherichia coli*); (b) *Bacteroides* spp. (por ejemplo, *B. fragilis*); (c) *Fusobacterium* spp.; (d) *Eubacterium* spp. (e) *Ruminococcus* spp. (f) *Peptococcus* spp.; (g) *Peptostreptococcus* spp.; (h) *Bifidobacterium* spp; y (i) *Lactobacillus* spp..

25 Los agentes de *Clostridium difficile* selectivos particularmente preferentes presentan actividad bacteriostática y/o bactericida frente a una o más cepas de *C. difficile* pero no presentan actividad bacteriostática y/o bactericida (MIC > 64 µg/ml) frente a ATCC25285 de *B. fragilis*.

Además, los agentes de *Clostridium difficile* selectivos más particularmente preferentes presentan actividad bacteriostática y/o bactericida frente a una o más cepas de *C. difficile* pero no presentan actividad bacteriostática y/o bactericida (MIC > 64 µg/ml) tanto frente a ATCC25285 de *Bacteroides fragilis* como a ATCC25922 de *Escherichia coli*.

Los compuestos de la invención preferentes que son agentes de *Clostridium difficile* selectivos se pueden usar por lo tanto para tratar CDAD sin alterar la flora intestinal existente hasta un punto clínicamente significativo. Por lo tanto, tales compuestos se pueden usar como agentes antimicrobianos sin causar enfermedad asociada con antibióticos (tal como se define en el presente documento).

Los compuestos de la invención que actúan como agentes de *Clostridium difficile* selectivos se pueden identificar mediante la determinación de las actividades anti bacterianas relativas del compuesto para *Clostridium difficile* y uno o más organismos indicadores representativos de la flora intestinal normal. Los organismos indicadores adecuados para este fin incluyen *Escherichia coli* y/o diversos *Bacteroides* spp. (por ejemplo, *Bacteroides fragilis*)

Como alternativa, o además, los compuestos de la invención que actúan como agentes de *Clostridium difficile* selectivos se pueden identificar realizando cultivos cuantitativos de heces en muestras de heces en serie obtenidas de sujetos dosificados con un compuesto de ensayo. Una variante *in vitro* de este enfoque se basa en la determinación de si el compuesto de ensayo produce desplazamientos principales de la flora cuando se incuba con muestras fecales diluidas y filtradas *in vitro*. En este caso, los desplazamientos de la flora se pueden detectar mediante la determinación del efecto del compuesto de ensayo en los números relativos de bacterias representativas de dos o más de los siguientes géneros: *Bacteroides* spp.; (c) *Fusobacterium* spp.; (d) *Eubacterium* spp. (e) *Ruminococcus* spp. (f) *Peptococcus* spp.; (g) *Peptostreptococcus* spp.; (h) *Bifidobacterium* spp; y (i) *Lactobacillus* spp.

(ii). Efecto en la germinación de esporas

Los compuestos de la invención pueden inhibir o prevenir la germinación de esporas.

Los compuestos que inhiben la germinación de esporas se pueden identificar mediante detección *in vitro* de alteraciones en la refractividad de las endoesporas, resistencia al calor y tinción: las endoesporas en germinación entran en la fase oscura, susceptible al calor y que se puede teñir con determinados colorantes.

(iii) Efecto en la formación de esporas

Los compuestos de la invención pueden inhibir a prevenir la formación de esporas.

Los compuestos que inhiben la formación de esporas se pueden identificar mediante examen microscópico de esporas expuestas a agentes germinantes *in vitro*.

(iv) Efecto bactericida y/o bacteriostático

Los compuestos de la invención pueden ser bactericidas y/o bacteriostáticos.

Son preferentes los compuestos bactericidas tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. Tales compuestos bactericidas también pueden ser bacteriostáticos (por ejemplo, dependiendo de la bacteria diana y la concentración).

III. Aplicaciones médicas

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en:

- (a) un método para tratar la infección con *Clostridium difficile*; o
- (b) un método para tratar enfermedades asociadas con *Clostridium difficile* (CDAD), siendo la CDAD colitis causada por *Clostridium difficile*; o
- (c) un método para tratar enfermedades asociadas con *Clostridium difficile* (CDAD), siendo la CDAD colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*.; o
- (d) un método para tratar enfermedades asociadas con *Clostridium difficile* (CDAD), siendo la CDAD diarrea causada por *Clostridium difficile*.

La enfermedad asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) define un conjunto de síntomas y enfermedades asociados con infección y/o intoxicación por *C. difficile*. La CDAD incluye diarrea, hinchazón, síntomas de tipo gripe, fiebre, pérdida de apetito, dolor abdominal, náuseas, deshidratación e inflamación intestinal (colitis). La manifestación más grave de la CDAD es la colitis pseudomembranosa (PMC), que se manifieste histológicamente por colitis con placas mucosales, y clínicamente por diarrea grave, calambres abdominales y toxicidad sistémica.

(V) Posología

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vías orales o parenterales, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, aérea (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).

La cantidad del compuesto administrado puede variar ampliamente de acuerdo con la unidad de dosificación en particular usada, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, la naturaleza y el alcance del trastorno tratado, y el compuesto seleccionado en particular.

En general, la cantidad eficaz del compuesto administrado variará generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10000 mg/kg al día. Una dosificación unitaria puede contener de 0,05 to 500 mg del compuesto, y se puede ingerir una o más veces al día. El compuesto se puede administrar con un vehículo farmacéutico usando formas unitarias de dosificación convencionales por vía oral, por vía parenteral o por vía tópica, como se describe a continuación.

La vía de administración preferente es la administración oral. En general una dosis adecuada estará en el intervalo de 0,01 a 500 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 1000 mg por kilogramo de peso corporal al día y lo más preferentemente en el intervalo de 1 a 5 mg por kilogramo de peso corporal al día.

La dosis deseada presenta preferentemente como una dosis individual para administración diaria. Sin embargo, también se pueden usar dos, tres, cuatro, cinco o seis o más subdosis administradas en intervalos apropiados durante todo el día. Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 0,001 a 100 mg, preferentemente de 0,01 a 10 mg, y lo más preferentemente de 0,5 a 1,0 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

Para determinar una cantidad o dosis eficaz, el médico que asiste considera una serie de factores, que incluyen, pero no se limitan a, la potencia y la duración de la acción de los compuestos usados, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, así como el sexo, edad, peso, salud general y respuesta individual del paciente a tratar, y otras circunstancias relevantes. Los expertos en la materia observarán que las dosificaciones también se pueden determinar con las directrices de The Pharmacological Basis of Therapeutics, de Goodman y Goldman, Novena Edición (1996), Apéndice II, pp. 1707-1711.

La cantidad del compuesto que se puede combinar con materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual varía dependiendo del sujeto a tratar y del modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos de contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g de agente activo combinado opcionalmente con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 por ciento de la composición total. Las formas unitarias de dosificación para los compuestos de la invención por lo general contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, por ejemplo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

La eficacia de una dosificación en particular del compuesto de la invención se puede determinar controlando el efecto de una dosificación dada en la evolución de la enfermedad o su prevención.

(VI) Formulación

El compuesto de la invención puede tomar cualquier forma. Puede ser sintético, se puede purificar o aislar de fuentes naturales usando técnicas que se describen en la técnica.

Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas se preparan a partir de los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, b-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de iones metálicos y sales de iones orgánicos. Las sales de iones metálicos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos apropiados (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Tales sales se pueden preparar a partir de los iones de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de sales de aminas terciarias y de amonio cuaternario, incluyendo en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Todas las sales mencionadas anteriormente las pueden preparar los expertos en la materia por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir estabilizantes, antioxidantes, colorantes y diluyentes. Los vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables se eligen de modo que los efectos secundarios del compuesto farmacéutico se minimizan y el rendimiento del compuesto no se ve comprometido hasta un punto tal que el tratamiento sea ineficaz.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía enteral y/o parenteral. La vía oral (intragástrica) es una vía de administración habitual. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden presentar en formas de dosificación sólida, incluyendo comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos, que se pueden preparar con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos en técnicos y otros bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables.

La administración parenteral incluye subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, y otras vías conocidas en la técnica. La administración enteral incluye solución, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas con revestimiento entérico, y jarabes.

Cuando se administra, la composición farmacéutica puede estar a la temperatura corporal o cerca de ella.

Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico, agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico, agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir mediante técnicas conocidas, por ejemplo para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que los principios activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que los principios activos se presentan como tales, o se mezclan con un medio acuoso u oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Se pueden producir suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, monooleato de sorbitán polioxietileno.

15 Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, o uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

20 Se pueden formular suspensiones oleosas por suspensión de los principios activos en un ácido graso omega-3, 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.

25 Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

30 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

35 Los jarabes y elixires que contienen el compuesto de la invención se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, sorbitol, o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

40 El compuesto de la invención se puede administrar por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, por vía intravenosa, o por vía intramuscular, o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados tales como los mencionados anteriormente u otros agentes aceptables. Una preparación inyectable estéril puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites no volátiles estériles se usan convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite no volátil insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden encontrar uso en la preparación de inyectables.

50 La administración también puede ser por inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores, o por vía rectal, en forma de supositorios preparados mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria, pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

55 En la presente invención también se incluye la administración bucal y sublingual, incluyendo la administración en forma de pastillas para chupar, pastillas o una goma masticable que comprende los compuestos que se exponen en el presente documento. Los compuestos se pueden depositar en una base de sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

60 Otros métodos para la administración de los compuestos de la invención incluyen parches dérmicos que liberan los medicamentos directamente en y/o a través de la piel de un sujeto.

65 Los sistemas de administración tópica también están incluidos en la presente invención e incluyen pomadas, polvos, aerosoles, cremas, gelatinas, colirios, soluciones o suspensiones.

Las composiciones de la presente invención se pueden complementar opcionalmente con agentes adicionales tales como, por ejemplo, potenciadores de la viscosidad, conservantes, agentes tensioactivos y potenciadores de la penetración. Los agentes que aumentan la viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Tales agentes se usan por lo general a un nivel de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % en peso de una composición farmacéutica.

Los conservantes se usan opcionalmente para prevenir el crecimiento microbiano antes o durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen policuaternio-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico, u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Por lo general, tales conservantes se usan a un nivel de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 1,0 % en peso de una composición farmacéutica.

La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones se puede mejorar mediante un tensioactivo u otro cosolvente apropiado en la composición. Tales cosolventes incluyen polisorbato 20, 60 y 80, tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Por lo general, tales cosolventes se usan a un nivel de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % en peso de una composición farmacéutica.

Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen todos los mencionados anteriormente y similares. Las consideraciones anteriores con respecto a formulaciones eficaces y procedimientos de administración se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. Véase, por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición (Lippincott, Williams y Wilkins), 2000; Lieberman *et al.*, ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y. (1980) y Kibbe *et al.*, ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Edición), American Pharmaceutical Association, Washington (1999).

Por lo tanto, en realizaciones en las que el compuesto de la invención se formula junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, se puede usar cualquier excipiente adecuado, incluyendo por ejemplo diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, por lo general será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar cualquier forma adecuada, e incluyen por ejemplo comprimidos, elixires, cápsulas, soluciones, suspensiones, polvos, gránulos, lacas de uñas, barnices y revestimientos, parches cutáneos y aerosoles.

La composición farmacéutica puede tomar la forma de un kit de piezas, kit que puede comprender la composición de la Invención junto con instrucciones para su uso y/o una pluralidad de diferentes componentes en forma de dosificación unitaria.

Para administración oral, el compuesto de la invención se puede formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, productos de fusión, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones (soluciones, suspensiones dispersiones o emulsiones que pueden ser acuosas o no acuosas). Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de revestimiento duro o blando habitual que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Los comprimidos para uso oral pueden incluir el compuesto de la invención, ya sea solo o junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el compuesto de la invención se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del principio activo vehículos tal como se conoce en la técnica que es apropiado.

Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención se proporcionarán por lo general en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados.

5 Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

10 Los compuestos de la invención también se pueden presentar como formulaciones de liposomas.

En otra realización, se forman comprimidos de los compuestos de la invención con bases para comprimido convencionales tales como lactosa, sacarosa, y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz, o gelatina, agentes disgregantes que se pretende que ayuden en la disgregación y disolución del comprimido después de su administración tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz, y goma guar, lubricantes destinados a aumentar el flujo de las granulaciones de comprimidos y para evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies del material troqueles y perforadores de comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico, o magnesio, calcio, o estearato de cinc, tintes, agentes colorantes, y agentes saborizantes destinados a mejorar las calidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente.

Los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquida orales incluyen diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y los alcoholes de polietileno, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptables.

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intramuscular, o por vía intraperitoneal. En tales realizaciones, el compuesto se proporciona como dosis inyectables en un diluyente fisiológicamente aceptable junto con un vehículo farmacéutico (que puede ser un líquido o mezcla líquido estériles). Los líquidos adecuados incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de compuestos relacionados, un alcohol (tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico), glicoles (tales como propilenglicol o polietilenglicol), cetales de glicerol (tal como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol), ésteres (tales como poli(etilen-glicol) 400), un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (tal como un jabón o un detergente), agente de suspensión (tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa), o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Los aceites adecuados que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención son los de origen en petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral.

40 Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen metales alcalinos grasos, amonio y sales de trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilaminas; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, alquilo, olefina, éter, y sulfatos de monoglicérido, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasos, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietileno-polipropileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, beta-aminopropionatos de alquilo, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

50 Las composiciones parenterales por lo general contendrán de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 25 % en peso del compuesto de la invención en solución. También se pueden usar conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones varía de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tenga el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el HLB deseado. Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietilenado, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

60 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica, y cuando se hace de este modo el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % en p/v (peso por unidad de volumen).

65

Cuando se usan de forma complementaria, los compuestos de la invención se pueden formular para uso con uno u otros fármacos más. En particular, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con analgésicos, antiinflamatorios (por ejemplo, esteroides), agentes inmunomoduladores y antiespasmódicos.

- 5 Por lo tanto, el uso complementario se puede reflejar en una dosificación unitaria específica diseñada para ser compatible (o para crear una sinergia) con el otro u otros fármacos, o en formulaciones en las que el compuesto se mezcla con uno o más antiinflamatorios, citoquinas o agentes inmunosupresores (o bien se asocia físicamente con el otro fármaco o fármacos dentro de una dosis unitaria individual). Los usos complementarios también se pueden reflejar en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en los que el compuesto de la invención se coenvasa (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias) con los agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios. El uso complementario también se puede reflejar en la información y/o instrucciones que se refieren a la coadministración del compuesto con agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios.

15 (VII) Ejemplos

La invención se describirá ahora con referencia a Ejemplos específicos.

(a) Ejemplo 1: Preparación de compuestos de fórmula general (I)

20 (i) Parte Experimental General

Se realizó HPLC-UV-MS en un aparato de HPLC Gilson 321 con detección realizada mediante un Gilson 170 DAD y un espectrómetro de masas Finnigan AQA funcionando en modo de ionización por electronebulización. La columna de HPLC usada es una Phenomenex Gemini C18 de 150 x 4,6 mm o una Phenomenex Gemini C18 de 50 x 4,6 mm de 3 μ . Se realizó HPLC preparativa en un Gilson 321 con detección realizada con un Gilson 170 DAD. Las fracciones se recogieron usando un colector de fracciones Gilson 215. La columna de HPLC preparativa usada es una Phenomenex Gemini C18 de 150 x 10 mm y la fase móvil es acetonitrilo/agua.

Los espectros de RMN ¹H se registraron en un instrumento Bruker funcionando a 300 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones de CDCl₃ o DMSO-d₆ (informadas en ppm), usando cloroformo como el patrón de referencia (7,26 ppm) o DMSO-d₆ (2,50 ppm). Cuando se informan multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (duplete de dupletes), dt (duplete de tripletes), td (triplete de duplete s), osc. (oscurecido), ap. (aparente). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se informan en Hercios (Hz).

Se realizó cromatografía en columna mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 40-65 μ m) o usando un sistema de purificación automatizado (Sistema de Purificación SP1TM de Biotage[®] o CombiFlash Companion de ISCO). Se realizaron reacciones en el microondas en un Initiator 8TM (Biotage) o en un Explorer 48 (CEM).

Las abreviaturas usadas son: DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (dimetilformamida), IMS (disolventes metilados industriales), TLC (cromatografía en fase fina), Boc (*tert*-butiloxicarbonilo), TR (tiempo de retención), DCM (diclorometano), TFA (ácido trifluoroacético), LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas), RMN (resonancia magnética nuclear), DME (1,2-dimetoxietano).

Los datos de MIC se determinaron mediante microdilución en caldo de cultivo de acuerdo con los protocolos de CLSI que se describen en Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Estándar Aprobado - Séptima Edición [M11-A7, Vol. 27, N° 2, enero de 2007] y Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Estándar Aprobado - Séptima Edición [M7-A7, Vol. 26, N° 2, enero de 2006].

50 (ii) Compuestos Comerciales

Todos los compuestos que siguen a continuación se adquirieron en ChemDiv:

3,3'-(1H,1'H-5,5'-Bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina (Compuesto 2).

55 (iii) Bencimidazoles

Método 1

60 4,4'-(1H,3'H-5,5'-Bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina (Compuesto 1)

Una mezcla homogénea de bifenil-3,3',4,4'-tetraamina (500 mg, 2,34 mmol) y ácido 4-aminobenzoico (640 mg, 4,67 mmol) se añadió en porciones a PPA agitado (20 ml) a 200 °C. La mezcla se agitó a 200 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió (a < 100 °C) y se vertió en agua. La mezcla resultante se agitó hasta que se había formado un precipitado uniforme de color verde. El sólido se retiró por filtración y se lavó con K₂CO₃ acuoso y agua, a continuación se secó construcción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (99:1 de EtOAc-NEt₃ a 89:10:1 de

EtOAc-MeOH-NEt₃) para proporcionar un sólido de color amarillo. Éste se disolvió en MeOH y HCl 1 M, y a continuación se concentró al vacío. El material se molió a continuación hasta un polvo fino y se agitó en NaHCO₃ acuoso. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó (horno de vacío) para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (475 mg, 49 %).

5 TR por LCMS = 3,28 min, MH⁺ 417,3; RMN ¹H (DMSO+D₂O): 7,90-7,84 (6 H, m), 7,74-7,65 (4 H, m) y 6,79-6,73 (4 H, m).

10 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar, purificando por cristalización cromatografía en columna si fuera necesario:

4,4'-(1H,1'H-5,5'-Bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)bis(*N*-metilanilina) (Compuesto 6)

15 TR por LCMS = 1,46 min, MH⁺ 445,2; RMN ¹H (DMSO): 12,52 (2 H, s a), 7,98-7,90 (4 H, m), 7,72 (2 H, s a), 7,60-7,52 (2 H, m), 7,48-7,43 (2 H, m), 6,66 (4 H, d, *J* 8,8), 6,24-6,17 (2 H, m) y 2,76 (6 H, d, *J* 4,8).

5,5'-(1H,1'H-5,5'-Bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dipiridin-2-amina (Compuesto 11)

20 TR por LCMS = 1,36 min, MH⁺ 419,2; RMN ¹H (DMSO): 12,82 (2 H, s a), 8,75 (2 H, d, *J* 2,4), 8,13 (2 H, dd, *J* 8,9 y 2,4), 7,76 (2 H, s a), 7,64-7,57 (2 H, m), 7,53-7,47 (2 H, m) y 6,61-6,52 (6 H, m).

Método 2

25 4,4'-(1H,1'H-5,5'-Bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)difenol (Compuesto 3)

30 Una mezcla de bifenil-3,3',4,4'-tetraamina (214 mg, 2,00 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (489 mg, 4,00 mmol) y Na₂S₂O₅ (380 mg, 2,00 mmol) en IMS-H₂O (3:1, 20 ml) se calentó con radiación microondas a 160 °C durante 10 min, y a continuación a 180 °C durante 10 min. La mezcla se filtró y se lavó con IMS. Se añadió H₂O al filtrado, y el precipitado resultante de color blanco se filtró, y se lavó con agua y Et₂O. La cromatografía en columna del sólido en bruto (EtOAc a EtOAc-MeOH a 95:5) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 6 %).

TR por LCMS = 10,36 min [Dionex], MH⁺ 419,1; RMN ¹H (DMSO): 12,75-12,66 (2 H, m), 10,00-9,96 (2 H, m), 8,06-7,99 (4 H, m), 7,86 (1 H, s a), 7,72-7,63 (2 H, m), 7,58-7,45 (3 H, m) y 6,96-6,89 (4 H, m).

35 Método 3

4,4'-(1-Metil-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)bis(4,1-fenilen)dicarbamato de terc-butilo (Compuesto Intermedio 8)

40 Se disolvió *N*⁴-metilbifenil-3,3',4,4'-tetraamina (150 mg, 0,66 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió Oxone® (810 mg, 1,32 mmol), seguido de una solución de *N*-Boc-4-aminobenzaldehído (preparada de acuerdo con J. Med. Chem., 1992, 35, 4150 y J. Med. Chem., 2004, 47, 2411) 320 mg, 1,45 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió K₂CO₃ acuoso, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (3 x 100 ml). Este material en bruto se secó construcción, y se purificó por cromatografía en columna (de EtOAc-petróleo a 75:25 a EtOAc al 100 %). El material se purificó adicionalmente por recristalización en MeOH para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 20 %).

50 RMN ¹H (DMSO): 12,81 (1 H, s a), 9,67 (2 H, d, *J* 6,1), 8,15-8,05 (2 H, m), 7,96-7,89 (1,5 H, m), 7,86-7,77 (2,5 H, m), 7,73-7,49 (8 H, m), 3,91 (3 H, s) y 1,51 (18 H, s).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar, purificando por cristalización o cromatografía en columna si fuera necesario:

55 2,2'-bis(4-metoxifenil)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 7)

TR por LCMS = 1,52 min, MH⁺ 447,5; RMN ¹H (DMSO): 12,84-12,77 (2 H, m), 8,19-8,10 (4 H, m), 7,90 (1 H, s a), 7,75-7,66 (2 H, m), 7,61-7,48 (3 H, m), 7,17-7,09 (4 H, m) y 3,85 (6 H, s).

60 2,2'-Di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 12)

TR por LCMS = 1,46 min, MH⁺ 389,1; RMN ¹H (DMSO+D₂O): 8,79-8,74 (4 H, m), 8,12-8,08 (4 H, m), 8,00-7,89 (2 H, m a), 7,81-7,73 (2 H, m) y 7,70-7,63 (2 H, m a).

(iv) Compuestos *N*-Alquilados

65 3'-Fluoro-3,4'-dinitrobifenil-4-amina (Compuesto Intermedio 1)

Se suspendieron 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (500 mg, 2,27 mmol), 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (660 mg, 2,50 mmol) y K_2CO_3 (940 mg, 6,81 mmol) en DME- H_2O (4:1, 15 ml) y se purgó con nitrógeno. La solución se desgasificó por sonicación antes de añadir $Pd(dppf)Cl_2$ (185 mg, 10 % en moles). La mezcla se calentó a 130 °C durante 10 min con radiación de microondas. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc y H_2O . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El sólido resultante de color negro se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (petróleo-EtOAc de 4:1 a 1:1) para dar el producto en forma de un sólido de color naranja (285 mg, 45 %).

RMN 1H (DMSO): 8,43 (1 H, d, J 2,3), 8,19 (1 H, t, J 8,5), 7,96 (1 H, dd, J 4,8 y 2,1), 7,92 (1 H, d, J 2,0), 7,79-7,73 (3 H, m) y 7,15 (1 H, d, J 8,8).

N^3 -Metil-3',4'-dinitrobifenil-3,4'-diamina (Compuesto Intermedio 2)

Se suspendió 3'-fluoro-3,4'-dinitrobifenil-4-amina (285 mg, 1,03 mmol) en DCM (10 ml). Se añadió K_2CO_3 (284 mg, 2,06 mmol), seguido de $MeNH_2$ (40 % en H_2O , 10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después, la solución se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color rojo (296 mg, 100 %).

RMN 1H (DMSO): 8,34 (1 H, d, J 2,2), 8,33-8,26 (1 H, m), 8,11 (1 H, d, J 9,0), 7,91 (1 H, dd, J 8,8 y 2,1), 7,71 (2 H, s a), 7,15 (1 H, d, J 9,0), 7,11-7,08 (1 H, m), 6,97 (1 H, dd, J 9,0 y 1,8) y 3,05 (3 H, d, J 5,0).

N^3 -Metilbifenil-3,3',4,4'-tetraamina (Compuesto Intermedio 3)

Se suspendió N^3 -metil-3',4'-dinitrobifenil-3,4'-diamina (290 mg, 1,01 mmol) en IMS (25 ml) y se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd (al 10 % sobre carbono, 30 mg, 10 % en moles) y la mezcla se colocó en una atmósfera de H_2 (5 x ciclos de vacío/globo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, momento hacia el cual no quedaba material de partida por TLC, (EtOAc). La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (de EtOAc a EtOAc-MeOH a 97:3) para proporcionar el producto en forma de una espuma de color rosa (158 mg, 69 %).

RMN 1H (DMSO): 6,74 (1 H, d, J 2,0), 6,61-6,47 (5 H, m), 4,62-4,53 (1 H, m), 4,46-4,31 (6 H, m) y 2,75 (3 H, d, J 2,8).

4,4'-(3'-Metil-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)bis(4,1-fenilen)dicarbamato de *terc*-butilo (Compuesto Intermedio 4)

Preparado con el Método 3 tal como se ha descrito anteriormente.

RMN 1H (DMSO): 12,81 (1 H, d, J 8,3), 9,69-9,75 (2 H, m), 8,12-8,06 (2 H, m), 8,01-7,99 (0,5 H, m), 7,93-7,89 (1 H, m), 7,83-7,76 (2,5 H, m), 7,74-7,55 (8 H, m), 3,95 (3 H, s) y 1,51 (18 H, s).

4,4'-(3'-Metil-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina (Compuesto 4)

Se agitó 4,4'-(3'-metil-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)bis(4,1-fenileno)dicarbamato de *terc*-butilo (63 mg, 0,10 mmol) en TFA (3 ml) durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y se añadió K_2CO_3 acuoso al residuo. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y a continuación se secó con succión para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (36 mg, 86 %).

TR por LCMS = 10,28 min [Dionex], MH^+ 431,2; RMN 1H (DMSO): 12,48 (1 H, s a), 7,91-7,79 (4 H, m), 7,67-7,49 (6 H, m), 6,75-6,63 (4 H, m), 5,64-5,59 (4 H, m a) y 3,92 (3 H, s).

4-Bromo-*N*-metil-2-nitroanilina (Compuesto Intermedio 5)

Se suspendieron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (1,50 g, 6,82 mmol) y K_2CO_3 (1,88 g, 13,6 mmol) en DCM (7 ml). Se añadió $MeNH_2$ (40 % en H_2O , 7 ml) lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las fases combinadas de DCM se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color naranja brillante (1,47 g, 93 %).

RMN 1H ($CDCl_3$): 8,32 (1 H, d, J 2,4), 8,03 (1 H, s a), 7,52 (1 H, dd, J 9,2 y 2,5), 6,76 (1 H, d, J 9,2) y 3,02 (3 H, d, J 4,2).

N^4 -Metil-3,3'-dinitrobifenil-4,4'-diamina (Compuesto Intermedio 6)

Se suspendieron 4-bromo-*N*-metil-2-nitroanilina (100 mg, 0,43 mmol), 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (115 mg, 0,43 mmol), bifeníl-2-ildiciclohexilfosfina (30 mg, 20 % en moles) y K_3PO_4 (275 mg, 1,3 mmol) en DME- H_2O (4:1, 5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y a continuación se desgasificó por sonicación. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 5 % en moles), y la mezcla se calentó a 130 °C durante 10 min con radiación de microondas. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y H_2O . Los extractos orgánicos se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color marrón oscuro (210 mg). El material en bruto se tomó sin purificación adicional.

RMN 1H (DMSO): 8,29-8,14 (3 H, m), 7,90 (1 H, dd, J 9,1 y 2,3), 7,77 (1 H, td, J 8,5 y 2,3), 7,54 (2 H, s a), 7,15-7,05 (2 H, m) y 3,00 (3 H, d, J 5,0).

N^4 -Metilbifenil-3,3',4,4'-tetraamina (Compuesto Intermedio 7)

Se suspendió N^4 -metil-3,3'-dinitrobifenil-4,4'-diamina (en bruto, 150 mg) en IMS (10 ml). El sistema se purgó con nitrógeno antes de añadir Pd (al 10 % sobre carbono, 15 mg, 10 % en moles). La mezcla se colocó en una atmósfera de H_2 (3 x ciclos de vacío/globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (de EtOAc a EtOAc-MeOH a 95:5) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón claro (65 mg, 66 % durante 2 etapas).

RMN 1H (DMSO): 6,73-6,63 (3 H, m), 6,56-6,45 (2 H, m), 6,37 (1 H, d, J 8,1), 4,42 (7 H, s a) y 2,71 (3 H, s).

4,4'-(1-Metil-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)bis(4,1-fenilen)dicarbamato de terc-Butilo (Compuesto Intermedio 8)

Se prepara con el Método 3 tal como anteriormente.

RMN 1H (DMSO): 12,81 (1 H, s a), 9,67 (2 H, d, J 6,1), 8,15-8,05 (2 H, m), 7,96-7,89 (1,5 H, m), 7,86-7,77 (2,5 H, m), 7,73-7,49 (8 H, m), 3,91 (3 H, s) y 1,51 (18 H, s).

4,4'-(1-Metil-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina (Compuesto 5)

Se agitó 4,4'-(1-metil-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)bis(4,1-fenilen)dicarbamato de terc-butilo (83 mg, 0,13 mmol) en TFA (4 ml) durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y se añadió K_2CO_3 acuoso al residuo. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua después se secó (horno de vacío) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 81 %).

TR por LCMS = 1,44 min, MH^+ 431,2; RMN 1H (DMSO): 12,49 (1 H, s a), 7,89-7,83 (3 H, m), 7,72 (1 H, s a), 7,63-7,42 (6 H, m), 6,74-6,64 (6 H, m), 5,62 (4 H, m) y 3,88 (3 H, s).

(v) Compuestos *bis* Asimétricos

4-(2-(4-Aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzeno-1,2-diamina (Compuesto Intermedio 9)

Se prepara con el Método 1, usando una relación a 1:1 de bifeníl-3,3',4,4'-tetraamina a ácido 4-aminobenzoico y un tiempo de reacción de 2 h.

RMN 1H (DMSO): 12,33 (1 H, s a), 7,86-7,80 (2 H, m), 7,45 (2 H, m a), 7,25 (1 H, dd, J 8,4 y 1,7), 6,86 (1 H, d, J 2,1), 6,72 (1 H, dd, J 7,9 y 2,1), 6,69-6,63 (2 H, m), 6,57 (1 H, d, J 7,9) y 5,80-4,40 (6 H, s a).

4-(1H,1'H-5,5'-Bibenzo[d]imidazol-2-il)anilina (Compuesto 8)

Se disolvieron 4-(2-(4-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzeno-1,2-diamina (200 mg, 0,64 mmol) y ácido fórmico (0,24 ml, 6,35 mmol) en H_2O (2 ml) y la mezcla se calentó a 160 °C durante 20 min con radiación de microondas. Después de la refrigeración, se formó un precipitado, que se retiró por filtración y se lavó con agua. El filtrado se basificó con K_2CO_3 y se agitó durante 30 min tiempo hacia el cual se había formado un precipitado. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con agua y se secó con succión. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (de EtOAc a EtOAc-MeOH a 85:15) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 6 %).

TR por LCMS = 1,35 min, MH^+ 326,3; RMN 1H (DMSO): 12,48 (2 H, s a), 8,23 (1 H, s a), 7,91-7,68 (4 H, m), 7,65-7,41 (4 H, m), 6,70-6,64 (2 H, m) y 5,62 (2 H, s a).

4-(2'-Fenil-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)anilina (Compuesto 9)

Se prepara con el Método 1, usando solamente 1 equivalente de ácido benzoico y un tiempo de reacción de 2 h.

5 TR por LCMS = 1,48 min, MH⁺ 402,0; RMN ¹H (DMSO): 12,97 (1 H, s a), 12,50 (1 H, s a), 8,24-8,18 (2 H, m), 7,96-7,80 (3,5 H, m), 7,76-7,70 (1,5 H, m), 7,68-7,43 (8 H, m), 6,67 (2 H, d, J 8,7) y 5,63 (2 H, s a).

4-(2-(4-Metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzeno-1,2-diamina (Compuesto Intermedio 10)

Se prepara con el Método 2, usando una relación a 1:1 de bifeníl-3,3',4,4'-tetraamina a 4-metoxibenzaldehído, y calentando a 180 °C durante 10 min.

10 RMN ¹H (DMSO): 12,68-12,62 (1 H, m a), 8,14-8,07 (2 H, m), 7,66-7,54 (1 H, m), 7,51-7,43 (1 H, m), 7,35-7,27 (1 H, m), 7,16-7,08 (2 H, m), 6,88 (1 H, d, J 2,1), 6,76-6,71 (1 H, m), 6,61-6,56 (1 H, m), 4,55 (4 H, s a) y 3,84 (3 H, s).

15 2'-(4-Metoxifenil)-2-fenil-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 10)

Se prepara con el Método 2, usando solamente 1 equivalente de benzaldehído, y calentando a 180 °C durante 10 min.

20 TR por LCMS = 1,52 min, MH⁺ 417,0; RMN ¹H (DMSO): 12,99 (1 H, s a), 12,82 (1 H, s a), 8,24-8,19 (2 H, m), 8,18-8,12 (2 H, m), 7,97-7,96 (1 H, m a), 7,80-7,66 (2 H, m a), 7,63-7,47 (4 H, m), 7,17-7,10 (2 H, m) y 3,85 (3 H, s).

(b) Ejemplo 2: Actividad de los compuestos de la invención frente a *C. difficile*

25 En la tabla 2 (a continuación), se resume una lista de compuestos preferentes de fórmula general (I) junto con sus concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a ATCC700057 de *Clostridium difficile* y un aislado clínico (CI) de *Clostridium difficile*:

Tabla 2

Número del compuesto	MIC (ATCC700057)	MIC (CI)
1	+++	+++
2	++	+++
3	+++	+++
4	+	+
5	++	+++
6	++	+++
7	+++	+++
8	++	++
9	++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	+++

30 En la tabla anterior, los símbolos usados para indicar los valores de MIC son:

+++ = < 1 µg/ml

++ = 1-16 µg/ml

+ = 17-64 µg/ml

35 - = > 64 µg/ml

(c) Ejemplo 3: Actividad de los compuestos de la invención frente a *C. perfringens*

40 En la Tabla 3 (a continuación) se resume una lista de compuestos junto con sus concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a ATCC13124 de *Clostridium perfringens* y un aislado clínico (CI) de *Clostridium perfringens*. Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son los mismos que para la Tabla 2 (mencionada anteriormente).

Tabla 3

Número del compuesto	MIC (ATCC13124)	MIC (CI)
1	+++	+++
2	-	-
3	++	++
4	-	-
5	++	++
6	++	++
7	+++	+++
8	+	++
9	+	++
10	++	+++
11	+	-
12	-	-

(d) Ejemplo 4: Actividad de los compuestos de la invención frente a *S. pneumoniae*

5 En la Tabla 4 (a continuación) se resume una lista de compuestos junto con sus concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a ATCC49619 de *Streptococcus pneumoniae* y una oferta de *Streptococcus pneumoniae* de MDR (MDR). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son los mismos que para la Tabla 2 (mencionada anteriormente).

10

Tabla 4

Número del compuesto	MIC (ATCC49619)	MIC (MDR)
1	+++	+++
2	++	++
3	+++	+++
4	+++	++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	++	++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	+++

(e) Ejemplo 5: Actividad de los compuestos de la invención frente a *S. aureus*

15 En la Tabla 5 (a continuación) se resume una lista de compuestos junto con sus concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a ATCC29213 de *Staphylococcus aureus* y una cepa de *Staphylococcus aureus* de MDR (MDR). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son los mismos que para la Tabla 2 (mencionada anteriormente).

20

Tabla 5

Número del compuesto	MIC (ATCC29213)	MIC (MDR)
1	+++	+++
2	++	-
3	+++	+++
4	-	-
5	++	++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	++	+
9	++	++
10	+++	+++
11	-	-
12	-	-

(f) Ejemplo 6: Actividad de los compuestos de la invención frente a *E. faecium*

- 5 En la Tabla 6 (a continuación) se resume una lista de compuestos junto con sus concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a *Enterococcus faecium* y una cepa de *Enterococcus faecium* de MDR (MDR). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son los mismos que para la Tabla 2 (mencionada anteriormente).

Tabla 6

Número del compuesto	MIC	MIC (MDR)
1	+++	+++
2	++	++
3	+++	+++
4	++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	++	++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	++	++
12	-	-

10

(g) Ejemplo 7: Actividad de los compuestos de la invención frente a *E. faecalis*

- 15 En la Tabla 7 (a continuación) se resume una lista de compuestos junto con sus concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a una cepa resistente a vancomicina de ATCC51299 de *Enterococcus faecalis* (VR). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son los mismos que para la Tabla 2 (mencionada anteriormente).

Tabla 7

Número del compuesto	MIC
1	+++
2	++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	+
12	-

(h) Ejemplo 8: Especificidad de los compuestos de la invención

5 Ninguno de los compuestos enumerados anteriormente presentaba actividad significativa (MIC > 64 µg/ml) frente a la bacteria facultativamente anaerobia Gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC25922). Solamente los compuestos 7 y 10 mostraron una cierta actividad frente al anaerobio obligado Gram-negativo *Bacteroides fragilis* (se sometieron a ensayo tanto ATCC25285 como un aislado clínico).

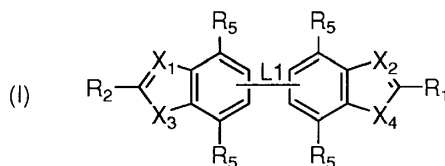
10 *E. coli* y *Bacteroides fragilis* son representantes de la flora intestinal normal y por lo tanto actúan como sustitutos para la flora intestinal microbiana.

15 Los datos expuestos en los Ejemplos 2 a 7 muestran que el compuesto 12 es altamente selectivo para *Clostridium difficile* con respecto a *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. Este compuesto también mostró que no tenía actividad antibacteriana significativa frente a *Bacillus subtilis* o *Bacteroides fragilis*.

20 Por lo tanto, los datos muestran que los compuestos de la invención pueden encontrar utilidad en el tratamiento de CDAD sin causar alteración patológica de la flora intestinal normal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

L1 es un enlace directo;

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo, siendo la sustitución opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO_2 , R^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^6 , $NR^7CO_2R^6$, $NR^7SO_2R^6$, $NR^7CONR^6R^7$, $CONR^6R^7$ y $SO_2NR^6R^7$, con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 sea cíclico;

Cada R^5 se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C_{1-6} , OR^7 , $N(R^7)_2$, CN y NO_2 ;

cada uno de X^1 y X^2 se selecciona independientemente entre N y CR^3 ;

X^3 se selecciona entre NR^4 , O y S;

X^4 es NH; y

R^3 se selecciona entre H, halo y alquilo C_{1-6} ; R^4 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ; R^6 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , carbociclilo C_4-C_7 , heterociclilo C_4-C_7 y arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo; y R^7 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;

o un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método para tratar: infección con *Clostridium difficile* o enfermedad asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) seleccionada entre: (a) colitis; (b) colitis pseudomembranosa; y (c) diarrea causada por *Clostridium difficile*.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X^1 y/o X^2 es N.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que X^3 es NR^4 .

4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R^1 y R^2 : (a) cada uno se selecciona independientemente entre H y arilo; (b) cada uno se selecciona independientemente entre H y arilo opcionalmente sustituido con OR^6 y $N(R^6)_2$; (c) cada uno es cíclico; (d) el mismo; (e) diferente; o (f) heterociclilo o heteroarilo.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R^1 y/o R^2 es (son): (a) heterociclilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO_2 , R^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^6 , $NR^7CO_2R^6$, $NR^7SO_2R^6$, $NR^7CONR^6R^7$, $CONR^6R^7$ y $SO_2NR^6R^7$; o (b) heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO_2 , R^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^6 , $NR^7CO_2R^6$, $NR^7SO_2R^6$, $NR^7CONR^6R^7$, $CONR^6R^7$ y $SO_2NR^6R^7$.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R^1 y/o R^2 es (son) piridilo.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO_2 , R^6 , OR^6 , $N(R^6)_2$, COR^6 , CO_2R^6 , SO_2R^6 , NR^7COR^6 , $NR^7CO_2R^6$, $NR^7SO_2R^6$, $NR^7CONR^6R^7$, $CONR^6R^7$ y $SO_2NR^6R^7$.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R^6 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} y/o cada R^5 es H.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que L1 es un enlace directo entre las posiciones 5 y/o 6 de cada ciclo.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol, o un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

5
 4,4'-(1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina;
 3,3'-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina;
 4,4'-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)difenol;
 4,4'-(3'-metil-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina;
 10 4,4'-(1-metil-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dianilina;
 4,4'-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)bis(N-metil-anilina);
 2,2'-bis(4-metoxifenil)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;
 4-((1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)anilina);
 4-((2'-fenil-1 H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)anilina);
 15 2'-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;
 5,5'-(1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2,2'-diil)dipiridin-2-amina;
 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol; y
 N-óxidos, sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los compuestos
 precedentes.

20 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

25 cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre H y arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, siendo la sustitución opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre OR^6 , $N(R^6)_2$, con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 sea cíclico;

R^5 es H;

X^1 y X^2 son N;

X^3 es NR^4 , en el que R^4 es H o metilo; y

X^4 es NH.

35 13. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicho método para tratar la CDAD repone la flora intestinal normal.

40 14. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicho método para tratar la CDAD se realiza en un subgrupo de pacientes seleccionados entre: (a) sujetos tratados, o que están en tratamiento, con inhibidores de bomba de protones; (b) sujetos tratados, o que están en tratamiento, con antagonistas del receptor de H_2 ; (c) sujetos tratados, o que están en tratamiento, con diuréticos; (d) sujetos hospitalizados; (e) sujetos con tubos para alimentación internos; (f) sujetos que están sometidos a ventilación mecánica; (g) sujetos tratados, o que están en tratamiento, con probióticos; y (g) sujetos tratados, o que están en tratamiento, con vancomicina y/o metronidazol.