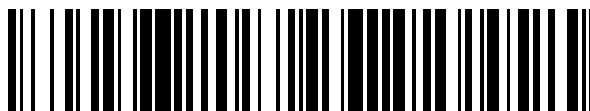


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 455**

51 Int. Cl.:

A61K 38/14	(2006.01)	A61K 35/741	(2015.01)
A61K 39/395	(2006.01)	A61K 35/747	(2015.01)
A61K 45/06	(2006.01)	A61K 36/064	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)
A61K 31/424	(2006.01)		
A61K 31/4365	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/546	(2006.01)		
A61K 31/74	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11728027 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2575968**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de enfermedad asociada a Clostridium difficile**

30 Prioridad:

27.04.2011 GB 201106981
01.06.2010 GB 201009097

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

29.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

JOHNSON, PETER DAVID;
VICKERS, RICHARD;
WILSON, FRANCIS XAVIER;
DORGAN, COLIN RICHARD;
SUDLOW, LAUREN JAYNE;
WREN, STEPHEN PAUL y
VAN WELL, RENATE

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 568 455 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 para el tratamiento de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que se usan en el tratamiento de infección con, y enfermedades causadas por, *Clostridium difficile*, a composiciones que contienen estos compuestos y a métodos de tratamiento de enfermedades asociadas a *Clostridium difficile* (CDAD) usando los compuestos.

10

Antecedentes de la invención

Fármacos antibacterianos y *Clostridium difficile*

15 El desarrollo de fármacos antibacterianos representa uno de los avances médicos más importantes del siglo XX. Las enfermedades anteriormente intratables ahora podrían controlarse fácilmente y se considera que muchas enfermedades se erradicarían con estos nuevos fármacos maravillosos. A pesar de estos avances significativos en el tratamiento, las enfermedades infecciosas son la tercera causa principal de muerte en Estados Unidos (Clin. Infect. Dis., 2004, 38, 1279-1286) y siguen siendo uno de los problemas sanitarios mundiales más importantes. Las

20 tasas de resistencia en todas las bacterias patógenas principales están aumentando dramáticamente y es de particular preocupación el creciente número y la 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 fármacos de primera línea actuales sean totalmente ineficaces en el control de muchas enfermedades.

25

Un subconjunto particular de patógenos bacterianos de interés son las clasificadas como bacterias formadoras de esporas. Las esporas bacterianas (endosporas) son estructuras latentes, no reproductoras formadas por bacterias en respuesta al estrés ambiental. Una vez que las condiciones ambientales se han vuelto favorables, las esporas germinan y las bacterias proliferan. En el caso de las bacterias patógenas, la germinación en un huésped humano

30 puede dar como resultado una enfermedad.

30

Las esporas bacterianas son extremadamente tolerantes a muchos agentes y condiciones ambientales, incluyendo la radiación, desecación, temperatura, falta de nutrientes y agentes químicos. Esta tolerancia natural a los agentes químicos permite que las esporas resistan durante muchos meses en entornos clave tales como hospitales, otros

35 centros sanitarios y centros de producción de alimentos, donde los agentes de limpieza estándar, los germicidas y los procesos de esterilización no erradican las bacterias. En el caso de la producción de alimentos, la presencia de esporas puede tener consecuencias significativas que van desde el deterioro de los alimentos simples a la propagación de agentes patógenos transmitidos por alimentos e intoxicación alimentaria. Más recientemente, se ha dirigido la atención a los riesgos asociados con las esporas de *Bacillus anthracis*, el agente causante del ántrax. Las

40 esporas pueden prepararse fácilmente en forma de un polvo seco que puede diseminarse por numerosos métodos y usarse como un agente bioterrorista. El ántrax es considerado el único agente de bioterrorismo más preocupante (CDC Emerg. Infect. Dis., 2004, 5 (4), 552-555). Esto puede destacarse por los ataques postales de ántrax en Estados Unidos en 2001. Hubo 22 infecciones confirmadas que dieron como resultado 5 muertes con un coste de limpieza y descontaminación tras los ataques estimado en 1 billón de dólares.

45

Las bacterias formadoras de esporas importantes son las bacterias formadoras de endosporas gram-positivas de los géneros *Bacillus* y *Clostridium*. Los ejemplos del género *Bacillus* de preocupación para la salud para los seres humanos incluyen, pero sin limitación, *B. anthracis* y *B. cereus*. *Bacillus anthracis* es de particular preocupación como el agente causante del ántrax. La infección por ántrax puede ocurrir a través de ingestión, inhalación o contacto

50 cutáneo con esporas de *Bacillus anthracis* dando como resultado tres formas clínicas distintas. La infección cutánea se registra en aproximadamente el 95 % de todas las infecciones y generalmente se controla bien con el uso de los antibióticos adecuados. Aproximadamente el 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 grave. El ántrax

55 intestinal da como resultado la muerte en el 25 % a 60 % de los casos. La forma más grave de la enfermedad es el ántrax pulmonar, que a menudo es mortal, incluso con una administración de antibióticos agresiva y oportuna. La capacidad de dispersar fácilmente las esporas de ántrax a través del aire y sobre un área amplia para inducir ántrax pulmonar hace del ántrax el principal agente de terrorismo biológico.

Los miembros del género *Clostridium* son anaerobios obligados formadores de esporas gram-positivas. Las especies ejemplares que causan enfermedad en seres humanos incluyen, pero sin limitación, *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. botulinum*, *C. sordellii* y *C. difficile*. Las especies clostridiales están relacionadas con diversas enfermedades humanas, incluyendo tétanos, gangrena gaseosa, botulismo y colitis pseudomembranosa y puede ser un agente causante de intoxicaciones alimentarias.

Es de particular preocupación una enfermedad causada por *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* causa enfermedades asociadas a *Clostridium difficile* (CDAD) y ha habido un aumento de diez veces en el número de casos en los últimos 10 años, con cepas hiper-virulentas y resistentes a los fármacos cada vez más endémicas. Cifras recientes de la HPA muestran que hubo 55.681 casos de infección por *C. difficile* en pacientes de 65 años y mayores en Inglaterra en 2006 (un 8 % con respecto al año anterior). Quizás los más preocupantes son los casos de CDAD sin el uso de ningún antibiótico subyacente que ahora se indican.

Clostridium difficile es una bacteria entérica comensal, cuyos los niveles se mantienen bajo control por la flora intestinal normal. Sin embargo, la bacteria es el agente causante de enfermedad asociada a *C. difficile* (CDAD) y se ha identificado como la causa principal de la manifestación más grave de CDAD, colitis pseudomembranosa. La CDAD está asociada a una amplia gama de síntomas que van de 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 interrumpe la flora bacteriana entérica normal causando un crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*. Aunque la clindamicina es el principal antibiótico asociado a CDAD, la enfermedad está ahora asociada a casi todos los antibióticos, incluyendo miembros de las fluoroquinolonas, cefalosporinas, macrólidos, β -lactamas y muchas otras clases.

La CDAD es principalmente preocupante en el ámbito hospitalario y es motivo de preocupación particular entre los pacientes ancianos, en los que las tasas de mortalidad son particularmente altas. Las tasas indicadas de CDAD se han disparado en los últimos años con más de 55.000 casos informados en 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 el 3 %, aunque la hospitalización aumenta dramáticamente las tasas de colonización en hasta el 25 %. Es particularmente preocupante la aparición de nuevas cepas endémicas. Un ejemplo particularmente pertinente es la cepa hiper-virulenta BI/NAP1 (también conocida como ribotipo 027) que muestra un aumento de la producción de toxina A y B, así como la producción de toxinas binarias novedosas adicionales.

Una factor crítico asociado a las especies clostridiales son los altos índices de esporas bacterianas presentes en los entornos hospitalarios. Recientemente se ha demostrado que muchos de los agentes de limpieza hospitalarios habituales en uso son ineficaces en la erradicación de esporas clostridiales para el entorno, dando como resultado un control de las enfermedades ineficaz (Infect Cont. Hosp. Epidemiol., 2007, 28, 920-5). Las características de hiper-esporulación de las cepas tal como BI/NAP1 contribuyen significativamente a la cuestión.

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

La acidez gástrica es parte del mecanismo natural de defensa frente a patógenos ingeridos y cualquier reducción de 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 la acidez gástrica, tales como inhibidores de la bomba de protones (PPI) y antagonistas del receptor H2 de la histamina (H2Ra), está relacionado con un aumento del riesgo de colonización de *C. difficile* y un posterior desarrollo de CDAD. El uso de PPI y H2Ra se ha relacionado previamente con otras infecciones entéricas, tales como diarrea del viajero, salmonelosis y cólera. Dial y col. han indicado que el riesgo de CDAD aumenta con el uso de agentes supresores de la acidez gástrica tanto en entornos comunitarios (JAMA, 2005, 294(23), 2989-2995) como entornos hospitalarios (CMAJ, 2004, 171(1), 33-38).

Los PPI incluyen, pero sin limitación, 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 sin limitación, cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zinetac, Zantac), famotidina, (Pepcidine, Pepcid), roxatidina (Roxit) y nizatidina (Tazac, Axid).

5

La terapia triple 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, hay pocos informes de que esta triple terapia pueda conducir a efectos secundarios de CDAD (Am. J. Gastroenterol., 1998, 93(7), 1175-1176; J. Int. Med., 1998, 243(3), 251-253; Aliment.

10

Pharm. Ther., 2001, 15(9), 1445-1452; Med. Sci. Monit., 2001, 7(4), 751-754). Los productos antibacterianos típicos usados para tratar infecciones por *Helicobacter pylori* son una combinación de agentes seleccionados entre, pero sin limitación metronidazol, amoxicilina, levofloxacina y claritromicina - muchos de los cuales están asociados en gran medida al desarrollo de CDAD. Las terapias actuales son extremadamente limitadas; particularmente en vista del hecho de que casi todas las clases de antibióticos están relacionadas con la causa de la enfermedad. El único

15

fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de CDAD es la vancomicina, aunque también se usa ampliamente metronidazol. El uso extendido de vancomicina para el tratamiento de CDAD es motivo de preocupación debido a su acción bacteriostática contra clostridios, un coste relativamente alto y la posible selección de cepas resistentes de *C. difficile*, así como otras bacterias (particularmente *Enterococcus* spp.). Una cuestión clave tanto con metronidazol como con la vancomicina es la alta tasa de recidiva, experimentando al menos un 20 % de los pacientes 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 un sobrecrecimiento posterior a un estado patogénico. Esta incapacidad para controlar la formación de esporas permite una contaminación continuada del entorno hospitalario. Como tal, los agentes capaces de erradicar las células vegetativas y las endosporas de control tendrán una ventaja significativa.

25

La opción de terapia principal para el tratamiento de CDAD es la interrupción de cualquier tratamiento antimicrobiano actual seguido de un uso adecuado de vancomicina o metronidazol. Ambos agentes se administran normalmente por vía oral, aunque el metronidazol también puede administrarse por vía intravenosa y casos graves, la vancomicina también puede administrarse a través de numerosas otras rutas, incluyendo dentro del colon, a través de sonda nasogástrica o como un enema de retención de vancomicina. Los agentes antibióticos adicionales que se han indicado para usarse en el tratamiento de CDAD incluyen ácido fusídico, rifamicina y sus análogos, teicoplanina y bacitracina, aunque ninguno muestra una eficacia particular sobre la vancomicina o metronidazol. Además de detener cualquier exclusión del tratamiento antibacteriano, el uso de agentes antiperistálticos, opiáceos o loperamida ha de evitarse ya que pueden reducir la eliminación de las toxinas de *C. difficile* y exacerbar la lesión colónica mediada por las toxinas. Dichos agente también pueden precipitar el íleo y causar una dilatación tóxica del colon (J. Med. Microbiol., 2005, 54, 101-111; JAMA, 1993, 269, 71-5; Postgrad. Med. J., 1990, 66(777), 582).

35

Las terapias alternativas, usadas como agentes convencionales en solitario o junto con antibacterianos, tienen el objeto de intentar restablecer la población de microorganismos intestinales nativa, reduciendo los niveles de toxinas de *C. difficile* o estimulando el sistema inmune (para revisiones, véase Antibiotic Treatment for Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Adults, Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3, Art. Nº: 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 de CDAD alternativas incluyen proporcionar *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus acidophilus* junto con antibióticos, trasplante fecal, y en casos graves en los que todas las demás opciones de terapia han fracasado, cirugía. Aunque los índices de colectomía son bajos (hasta el 3 % de los casos), se asocia con altos índices de mortalidad (hasta el 60 %).

40

Como tal, hay una necesidad apremiante de agentes nuevos y eficaces para tratar enfermedades asociadas a bacterias formadoras de esporas, particularmente las causadas por miembros de los géneros *Clostridium* y *Bacillus* y, en particular, una enfermedad asociada a infección por *Clostridium difficile*. Esta necesidad es particularmente intensa a la luz de la naturaleza refractaria de *Clostridium difficile* con respecto a muchos antibióticos de amplio espectro (incluyendo antibióticos de β -lactama y quinolona) y la frecuencia con la que surge resistencia (Antimicrob. Agents Chemother., 1985, 28(6): 842-844).

50

55 Técnica anterior

Los documentos WO2007056330, WO2003105846 y WO2002060879 divulgan diversos 2-amino bencimidazoles como agentes antibacterianos.

El documento WO2007148093 divulga diversos 2-amino benzotiazoles como agentes antibacterianos.

Los documentos WO2006076009, WO2004041209 y Bowser y col. (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 5652-5655) divulgan diversos compuestos de bencimidazol sustituidos útiles como antiinfectivos que disminuyen la resistencia, la virulencia o el crecimiento de microbios. Se dice que los compuestos no muestran actividad antimicrobiana intrínseca *in vitro*.

El documento US 5.824.698 divulga diversos dibencimidazoles como antibióticos de amplio espectro, divulgando actividad tanto contra bacterias gram-negativas como gram-positivas, incluyendo *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. Sin embargo, este documento no divulga actividad frente a bacterias formadoras de esporas anaerobias y, en particular no divulga actividad frente a cualquier *Clostridium* spp. (incluyendo *C. difficile*).

El documento US 2007/0112048 A1 divulga diversas bi y triarilimidazolidinas y bi y triarilamidinas como antibióticos de amplio espectro, divulgando actividad tanto contra bacterias gram-negativas como gram-positivas, incluyendo *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Clostridium* spp. Sin embargo, este documento no divulga compuestos de fórmula general (I) como se describe en el presente documento.

Chaudhuri y col. (J. Org. Chem., 2007, 72, 1912-1923) describen diversos bis-2-(piridil)-1H-bencimidazoles como agentes de unión a ADN. Este documento no menciona nada sobre la actividad antibacteriana potencial.

Se describen diversos 1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazoles, pero no su uso en medicina, en: Documento US5089592; JUN YIN y col.: "Efficient Synthesis and Characterization of Novel Bibenzimidazole Oligomers and Polymers as Potential Conjugated Chelating Ligands", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 70, Nº 23, 1 de noviembre de 2005; y NIUME, K. y col.: "Polybenzimidazoles containing anthracene photodimer", JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, POLYMER CHEMISTRY EDITION, [En línea] 1982, XP009152500.

El documento WO 2004/001058 describe el uso de ciertos derivados de bencimidazol como agentes antibacterianos contra *Clostridium difficile*.

GUILES J y col.: "New agents for Clostridium difficile-associated disease", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDRES, REINO UNIDO, vol. 17, Nº 11, 1 de enero de 2008, páginas 1671-1683 y LEFFLER D A y col.: "Treatment of Clostridium difficile-Associated Disease", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 136, Nº 6, 1 de mayo de 2009, páginas 1899-1912 describen diversos agentes para el tratamiento de *Clostridium difficile* pero no los 1H, 1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazoles reivindicados actualmente de fórmula (I).

El documento WO2010/063996 describe ciertos 1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazoles y su uso, en solitario o junto con un agente activo adicional, en el tratamiento de una CDAD, tal como colitis, colitis pseudomembranosa, diarrea, o una enfermedad asociada a antibióticos.

Resumen de la invención

Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) o un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como se define en las reivindicaciones adjuntas a la misma.

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

Descripción detallada de la invención

Definiciones y preferencias generales

Cuando se usan en el presente documento, y a menos que se indique específicamente otra cosa, los siguientes términos pretenden tener los siguientes significados además de cualquier significado más amplio (o más estricto) que los términos puedan poseer en la técnica:

A menos que se requiera otra cosa por el contexto, el uso en el presente documento del singular se interpretará que incluye el plural y viceversa. El término "un" o "una" usado en relación con una entidad se interpretará que se refiere a una o más de esta entidad. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más",

y "al menos uno" se usan de forma intercambiable 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 interpretarán que indican la inclusión de cualquier número entero citado (por ejemplo, una función, elemento, característica, propiedad, etapa de método/proceso o limitación) o un grupo de números enteros (por ejemplo, funciones, elementos, características, propiedades, etapas de método/proceso o limitaciones), pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "que comprende" es inclusiva o indefinida y no excluye números enteros o etapas de método/proceso no citadas adicionales.

10

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.

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

20 Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad" se usa para definir cualquier afección anormal que altere la función fisiológica y esté asociada a unos síntomas específicos. El término se usa ampliamente para incluir cualquier trastorno, enfermedad, anomalía, patología, mal, afección o síndrome en el que la función fisiológica está deteriorada independientemente de la naturaleza de la etiología (o de hecho, si se establece la base etiológica para la enfermedad). Por lo tanto, incluye afecciones que surgen a partir de un trame, lesión, cirugía, ablación radiológica, envenenamiento o carencias nutricionales.

Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad bacteriana" se refiere a cualquier enfermedad que implica (por ejemplo, está causada, exacerbada, asociada a o caracterizada por la presencia de) una bacteria que reside y/o se replica en el cuerpo y/o las células de un sujeto. Por lo tanto, la expresión incluye enfermedades causadas o exacerbadas por toxinas bacterianas (que también puede denominarse en el presente documento como "intoxicación bacteriana"). Se interpretará en consonancia la expresión más específica "enfermedad por *Clostridium difficile*".

Como se usa en el presente documento, la expresión enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) se usa para definir cualquier enfermedad que implique (por ejemplo, esté causada, exacerbada, asociada a o caracterizada por la presencia de) *Clostridium difficile* que reside y/o se replica en el cuerpo de un sujeto. Por lo tanto, la expresión incluye cualquier enfermedad, trastorno, patología, síntoma, afección clínica o síndrome en los que las bacterias de las especies *Clostridium difficile* actúan como agentes etiológicos o en los que la infección está implicada, detectada o involucrada 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.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente de *Clostridium difficile* selectivo" se usa en el presente documento para definir un compuesto que muestra actividad bacteriostática y/o bactericida frente a una o más cepas de *C. difficile*, pero que no muestra actividad bacteriostática y/o bactericida frente a uno o más representantes de la flora intestinal 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.; (i) *Lactobacillus* spp.; (j) *Enterococcus* spp. (por ejemplo, *E. faecium*); (k) especies clostridiales distintas de *C. difficile* (por ejemplo *C. perfringens*); (l) *Enterobacter* spp.; (m) *Serratia* spp.; (n) *Klebsiella* spp.; (o) *Proteus* spp.; (p) *Pseudomonas* spp. y (q) *Veillonella* spp.

50

Los agentes de *Clostridium difficile* selectivos preferidos muestran actividad bacteriostática y/o bactericida frente a una o más cepas de *C. difficile*, pero no muestran actividad bacteriostática y/o bactericida frente a: (a) *Escherichia coli*; o (b) *B. fragilis*.

55 Por lo tanto, ciertos agentes de *Clostridium difficile* selectivos preferidos de la invención muestran actividad bacteriostática y/o bactericida frente a una o más cepas de *C. difficile* pero no muestran actividad bacteriostática y/o bactericida frente a *B. fragilis*.

Como se usa en el presente documento, la expresión "infección bacteriana" se usa para definir una afección en la

que un sujeto está infectado con una bacteria. La infección puede ser sintomática o asintomática. En este último caso, el sujeto puede identificarse como infectado sobre la base de diversas pruebas, incluyen, por ejemplo pruebas bioquímicas, pruebas serológicas, cultivos microbiológicos y/o microscopía.

5 Las expresiones *bacteriostático* y *bactericida* son términos de la técnica usados para definir la capacidad de impedir el (o reducir la velocidad del) crecimiento bacteriano y de mediar (directa o indirectamente) la destrucción celular de células bacterianas, respectivamente. Las expresiones no son exclusivas entre sí, y muchos agentes ejercen tanto efectos bacteriostáticos como bactericidas (en algunos casos de manera específica de la dosis o específica de la diana). En general, los agentes bactericidas proporcionan mejores resultados terapéuticos y son preferidos.

10

Como se usa en el presente documento, el término "antibiótico de amplio espectro" define un agente que es bactericida y/o bacteriostático para una gama de bacterias, incluyendo tanto bacterias gram-positivas como gram-negativas.

15 La expresión "resistente a múltiples fármacos" (MDR) como se aplica en el presente documento a una bacteria, define una bacteria que es resistente a dos o más clases de antibióticos, incluyendo, pero sin limitación, antibióticos seleccionados entre penicilina, meticilina, quinolona, macrólido y/o vancomicina.

20 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 reduce el impacto de) su causa o causas (por ejemplo, la bacteria causante). En este caso, el término se usa como sinónimo del término "terapia". Por lo tanto, el tratamiento de una infección de acuerdo con la invención puede caracterizarse por la acción (directa o indirecta) bacteriostática y/o bactericida de los compuestos de la invención.

25 Además, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que impide o retrasa la aparición o avance de una enfermedad o reduce (o erradica) su incidencia en una población tratada. En este caso, el término tratamiento se usa como sinónimo del término "profilaxis".

30 El término "sujeto" (que se interpretará que incluye "individuo", "animal", "paciente" o "mamífero" cuando el contexto lo permita) define cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para el que está indicado el tratamiento. Los sujetos mamíferos incluyen, pero sin limitación, seres humanos, primates, animales domésticos, animales de granja, mascotas y roedores, tales como ratones, ratas, hámsteres y cobayas. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

35

La expresión *bacteria gram-positiva* es un término de la técnica que define una clase particular de bacterias que se agrupan juntas sobre la base de ciertas características de tinción de la pared celular.

40 La expresión *bacteria gram-positiva con bajo contenido de G+C* es una expresión de la técnica que define una subclase particular de bacterias relacionadas a nivel evolutivo en las gram-positivas sobre la base de 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.

45 La expresión "concentración inhibitoria mínima" o "MIC" define la menor concentración de un compuesto de ensayo que es necesaria para inhibir el crecimiento de un aislado bacteriano *in vitro*. Un método común para determinar la MIC de un antibiótico es preparar varios tubos que contengan diluciones seriadas del compuesto de ensayo que después se inoculan con el aislado bacteriano de interés. Tras la incubación en una atmósfera y temperatura apropiadas, la MIC de un antibiótico puede determinarse a partir del tubo con la menor concentración que no muestre turbidez.

50

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", como se aplica a dos o más compuestos y/o agentes (también denominado en el presente documento como los *componentes*), pretende definir un material en el que los dos o más compuestos/agentes están asociados. Las expresiones "combinados" y "que combinan" en este contexto se interpretarán en consonancia.

55

La asociación de los dos o más compuestos/agentes en una combinación puede ser física o no física. Los ejemplos de compuestos/agentes combinados asociados incluyen:

- composiciones (por ejemplo, formulaciones unitarias) que comprenden los dos o más compuestos/agentes

en mezcla (por ejemplo, en la misma dosis unitaria);

- composiciones que comprenden material en el que los dos o más compuestos/agentes están unidos química/fisicoquímicamente (por ejemplo, mediante entrecruzamiento, aglomeración molecular o unión a un resto de vehículo común);

5 - composiciones que comprenden material en el que los dos o más compuestos/agentes están química/fisicoquímicamente envasados juntos (por ejemplo, dispuestos en o dentro de vesículas lipídicas, partículas (por ejemplo, micro o nanopartículas) o gotitas de emulsión);

10 - kits farmacéuticos, envases farmacéuticos o envases de paciente en los que los dos o más compuestos/agentes se envasan o se presentan juntos (por ejemplo, como parte de un conjunto de dosis unitarias);

Los ejemplos de compuestos/agentes combinados asociados no físicamente incluyen:

15 - material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la asociación extratemporánea del al menos un compuesto/agente para formar una asociación física de los dos o más compuestos/agentes;

- material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para terapia de combinación con los dos o más compuestos/agentes;

20 - material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para su administración a una población de pacientes en la que el otro u otros de los dos o más compuestos/agentes se han administrado (o se administran);

25 - material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes en una cantidad o en una forma que está adaptada específicamente para su uso junto con el otro u otros de los dos o más compuestos/agentes.

Como se usa en el presente documento, la expresión "terapia de combinación" pretende definir terapias que comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (como se ha definido anteriormente).

30 Por lo tanto, las referencias a "terapia de combinación", "combinaciones" y el uso de compuestos/agentes "en combinación" en esta solicitud puede referirse a compuestos/agentes que se administran como parte del mismo régimen de tratamiento global. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno puede administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por lo tanto, se apreciará que los compuestos/agentes de la combinación pueden administrarse secuencialmente (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente, en la misma formulación farmacéutica (es decir, juntos), o en diferentes formulaciones farmacéuticas (es decir, por separado). Simultáneamente en la misma formulación está en forma de una formulación unitaria, mientras que simultáneamente en diferentes formulaciones farmacéuticas es no unitaria. Las posologías de cada uno de los dos o más compuestos/agentes en una terapia de combinación también pueden diferir con respecto a la ruta de administración.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "kit farmacéutico" define un conjunto de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica junto con medios de dosificación (por ejemplo, dispositivo de medición) y/o medios de administración (por ejemplo, inhalador o jeringa), opcionalmente todos contenidos en un envase externo común. En los kits farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. Las dosis unitarias pueden contenerse dentro de un envase blíster. El kit farmacéutico opcionalmente puede comprender adicionalmente instrucciones para su uso.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "envase farmacéutico" define un conjunto de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica, contenida opcionalmente dentro de un envase externo común. En los envases farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. Las dosis unitarias pueden estar contenidas dentro de un envase blíster. El envase farmacéutico opcionalmente puede comprender adicionalmente instrucciones para su uso.

55 Como se usa en el presente documento, el término "envase de paciente" define un envase, prescrito a un paciente, que contiene composiciones farmacéuticas para todo el transcurso del tratamiento. Los envases de paciente normalmente contienen uno o más envases de blíster. Los envases de paciente tienen ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéutico divide el suministro de un paciente de un producto farmacéutico de un suministro a granel, en el que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el envase de

paciente, que normalmente falta en las recetas del paciente. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

Las combinaciones de la invención pueden producir un efecto terapéuticamente eficaz con respecto al efecto terapéutico de los compuestos/agentes individuales cuando se administran por separado.

Como se usa en el presente documento, una cantidad eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto define una cantidad que puede administrarse a un sujeto sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable, pero una que sea suficiente para proporcionar el efecto deseado, por ejemplo el tratamiento o profilaxis que se manifiesta por una mejora permanente o temporal de la afección del sujeto. La cantidad variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad y la condición general del individuo, el modo de administración y otros factores. Por lo tanto, aunque no es posible específica una cantidad eficaz exacta, los expertos en la técnica podrán determinar una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual usando experimentación rutinaria y un conocimiento previo general. Un resultado terapéutico en este contexto incluye la erradicación o disminución de los síntomas, reducción del dolor o incomodidad, supervivencia prolongada, mejora de la movilidad y otros marcadores de mejora clínica. Un resultado terapéutico no se trata de una cura completa.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Típicamente, dado que se usa una dosis profiláctica en los sujetos antes de o en una fase inicial de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

El término "eficaz" incluye efectos ventajosos, tales como, aditividad, sinergia, reducción de los efectos secundarios, reducción de la toxicidad y mejor rendimiento o actividad. Ventajosamente, un efecto eficaz puede permitir dosis inferiores de cada uno o cualquier componente que se va a administrar a un paciente, disminuyendo de este modo la toxicidad, produciendo y/o manteniendo al mismo tiempo 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 individualmente. 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 individualmente.

La expresión "compuesto auxiliar" (o "agente auxiliar"), como se usa en el presente documento, pretende definir cualquier compuesto que produce una combinación eficaz (como se define en el presente documento) al combinarse con un compuesto de la invención. Por lo tanto, el compuesto auxiliar puede actuar como un complemento para el compuesto de la invención, o de otro modo puede contribuir a la eficacia de la combinación (por ejemplo, produciendo un efecto sinérgico o aditivo o potenciando la actividad del compuesto de la invención).

El término "adyuvante" como se aplica al uso de los compuestos y combinaciones de la invención en terapia o profilaxis define los usos en los que los materiales se administran junto con uno o más fármacos, intervenciones, regímenes o tratamientos diferentes (tal como cirugía y/o irradiación). Dichas terapias adyuvantes pueden comprender la administración/aplicación concurrente, separada o secuencial de los materiales de la invención y el otro u otros tratamientos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el uso adyuvante de los materiales de la invención se refleja en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la invención. Por ejemplo, el uso adyuvante puede reflejarse en una dosificación unitaria específica, o en formulaciones en las que el compuesto de la invención está presente en mezcla con el otro u otros fármacos con los que se va a usar de forma complementaria (o de lo contrario asociado físicamente con el otro u otros fármacos en una dosis unitaria individual). En otras realizaciones, el uso adyuvante de los compuestos o composiciones de la invención puede reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, donde el compuesto de la invención está envasado (por ejemplo, como parte de un conjunto de dosis unitarias) junto con el otro u otros fármacos con los que se usará de forma complementaria. Aún en otras realizaciones, el uso adyuvante de los compuestos de la invención puede reflejarse en el contenido de la información y/o instrucciones co-ensadas con el compuesto en relación con la formulación y/o la posología.

La expresión *derivado farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención define compuestos que se obtienen (o pueden obtenerse) por derivación química de los precursores de la invención. Por lo tanto, los derivados farmacéuticamente aceptables son adecuados para la administración a o uso en contacto con tejidos mamíferos sin demasiada toxicidad, irritación o respuesta alérgica (es decir, razonable con una relación beneficio/riesgo razonable). Los derivados preferidos son aquellos obtenidos (o que pueden obtenerse) por alquilación, esterificación o acilación de los precursores de la invención. Los derivados pueden activarse *per se*, o

pueden inactivarse hasta que se procesan *in vivo*. En este último caso, los derivados de la invención actúan como profármacos. Los profármacos particularmente preferidos son derivados de éster que se esterifican en uno o más de los hidroxilos libres y que se activan por hidrólisis *in vivo*. Otros profármacos preferidos son compuestos unidos covalentemente que liberan el fármaco precursor activo de acuerdo con la fórmula general (I) después de la escisión del enlace o enlaces covalentes *in vivo*.

Los derivados farmacéuticamente aceptables de la invención conservan parte o toda la actividad del precursor. En algunos casos, la actividad aumenta por derivación. La derivación también puede aumentar otras actividades biológicas del compuesto, por ejemplo, la biodisponibilidad.

La expresión *sal farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención define cualquier sal de adición de ácidos no tóxica orgánica o inorgánica del compuesto de base libre que es adecuado para su uso en contacto con tejidos mamíferos sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y que son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se conocen bien en la técnica. Los ejemplos son las sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico), ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácidos acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinnámico, 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 pueden convertirse en sales por reacción con un haluro de metal alcalino, por ejemplo, cloruro sódico, yoduro sódico o yoduro de litio. Preferiblemente, 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 forma hidratada o una forma sustancialmente anhidra. Las formas cristalinas de los compuestos de la invención también se contemplan y, en general, las sales de adición de ácidos 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* como se aplica a los compuestos de la invención define cualquier forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que conserva la eficacia biológica de dicho compuesto. Los ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención junto con agua (hidratos), isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o acetona. También se incluyen formulaciones miscibles de mezclas de disolvente tales como un compuesto de la invención junto con una mezcla de acetona y etanol. En una realización preferida, el solvato incluye un compuesto de la invención junto con etanol aproximadamente al 20 % y acetona aproximadamente al 80 %. Por lo tanto, las fórmulas estructurales incluyen compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas, así como las no hidratadas.

La expresión *profármaco farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención, define cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvolisis con respecto al compuesto especificado, en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o en un compuesto que comparte al menos parte de la actividad antibacteriana del compuesto especificado (por ejemplo, mostrando actividad frente a *Clostridium difficile*).

La expresión *metabolito farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención, define un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el cuerpo del compuesto especificado o una sal del mismo.

Los profármacos y metabolitos activos de los compuestos de la invención pueden identificarse usando técnicas de rutina conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Bertolini y col., J. Med. Chem., 1997, 40, 2011-2016).

La expresión *complejo farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención, define compuestos o composiciones en los que el compuesto de la invención forma una parte integrante. Por lo tanto, los complejos de la invención incluyen derivados en los que el compuesto de la invención se asocia físicamente (por ejemplo, por unión covalente o no covalente) a otro resto o restos. Por lo tanto, el término incluye formas multiméricas de los compuestos de la invención. Dichos multímeros pueden generarse uniendo o colocando múltiples copias de un compuesto de la invención en proximidad cercana entre sí (por ejemplo, a través de un resto

de estructura o de vehículo).

El término *bioisótero* (o simplemente *isótero*) es un término de la técnica usado para definir análogos de fármacos en los que uno o más átomos (o grupos de átomos) se han sustituido con átomos de reemplazo (o grupos de átomos) que tienen características estéricas y/o electrónicas similares con respecto a los átomos que reemplazan. La sustitución de un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo con un átomo de flúor es un reemplazo bioisotérico comúnmente empleado. La sustitución con sila (intercambio de C/Si) es una técnica relativamente reciente para producir isósteros. Este procedimiento implica el reemplazo de uno o más átomos de carbono específicos en un compuesto con silicio (para una revisión, véase Tacke y Zilch (1986) *Endeavour*, New Series 10: 191-197). Los isósteros sila-sustituídos (isósteros de silicio) pueden mostrar propiedades farmacológicas mejoradas y, por ejemplo, pueden tolerarse mejor, tienen una semivida mayor o muestran un aumento de la potencia (véase, por ejemplo, Englebienne (2005) *Med. Chem.*, 1(3): 215-226). De forma análoga, el reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos, por ejemplo, hidrógeno por deuterio, también puede conducir a mejores propiedades farmacológicas, por ejemplo, conduciendo a una mayor vida útil (véase, por ejemplo, Kushner y col. (1999) *Can J Physiol Pharmacol.* 77(2):79-88). En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los bioisósteros (y específicamente, todos los bioisósteros de silicio) de los compuestos de la invención.

En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos, formas racémicas y diaestereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento. Los expertos en la técnica apreciarán que, debido a los átomos de carbono asimétricamente sustituidos presentes en los compuestos de la invención, los compuestos pueden producirse en forma ópticamente activa y racémica. Si un centro quiral u otra forma de centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diaestereoisómeros, pretenden incluirse en el presente documento. Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral (o múltiples centros quirales) pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida con enantiómeros, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas ya conocidas y un enantiómero individual puede usarse en solitario. 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 racémicas de los mismos de los compuestos de la invención, y a menos que se indique otra cosa (por ejemplo, mediante el uso de fórmulas estructurales de cuña discontinua) los compuestos mostrados en el presente documento pretenden incluir todos los isómeros ópticos posibles de los compuestos así representados. En los casos en los que la forma estereoquímica del compuesto es importante para la utilidad farmacéutica, la invención contempla el uso de un eutémero aislado.

En la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" define una cadena hidrocarburo saturada lineal o ramificada. El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a una cadena hidrocarburo saturada lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-hexilo. El término "alquilo C₁-C₉" se refiere a una cadena hidrocarburo saturada lineal o ramificada que tiene de uno a nueve átomos de carbono. El término "alquilo C₁-C₁₅" se refiere a una cadena hidrocarburo saturada lineal o ramificada 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 que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

"Alqueno C₂-C₆" se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada 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.

El término "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En la presente memoria descriptiva, el término "alqueno" define una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueno C₁-C₆" se refiere a una cadena hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alqueno C₁-C₉" se refiere a una cadena hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a nueve átomos de carbono. El término "alqueno C₁-C₁₅" se refiere a una cadena hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a quince átomos de carbono. Se prefiere alqueno C₁-C₆. Los ejemplos incluyen etenilo, 2-propenilo y 3-hexenilo. Los grupos alqueno 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 hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquinilo C₁-C₆" se refiere a una cadena hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquinilo C₁-C₉" se refiere a una cadena hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a nueve átomos de carbono. El término "alquinilo C₁-C₁₅" se refiere a una cadena hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a quince átomos de carbono. Se prefiere 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.
- 10 El término "heterociclilo" define un sistema anular saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 miembros (excepto cuando se especifican números alternativos de átomos en el anillo) similar a cicloalquilo pero en el que al menos uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por N, O, S, SO o SO₂. Los ejemplos incluyen piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano y pirrolidina.
- 15 Como se usa en el presente documento, el término "carbociclilo" se refiere a un residuo mono o policíclico que contiene 3 o más (por ejemplo, 3-14, 3-10 o 3-8) átomos de carbono. Los residuos carbociclilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Se prefieren residuos carbociclilo mono y bicíclicos. Los residuos carbociclilo pueden estar saturado o parcialmente insaturados e incluyen sistemas bicíclicos o tricíclicos condensados. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y también sistemas puenteados tales como norbornilo y adamantilo.

Se prefieren los residuos carbociclilo saturados y se denominan en el presente documento como "cicloalquilos" y el término "cicloalquilo" se usa en el presente documento para definir un anillo carbocíclico saturado de 3 a 14 miembros que incluye sistemas bicíclicos o tricíclicos condensados. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y también sistemas puenteados tales como norbornilo y adamantilo. Los residuos 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 (por ejemplo, 5-10) miembros un anillo del cual es aromático. Por lo tanto, los grupos arilo bicíclicos pueden contener únicamente 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.
- 35 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" son restos arilo 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 a un anillo saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos incluyen sistemas anulares de piridina, pirimidina, furano, tiofeno, indol, isoindol, indolina, benzofurano, bencimidazol, bencimidazolina, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, quinazolina, tiazol, benzotiazol, benzoxazol, indazol e imidazol. A menos que se indique otra cosa, el término "arilo" pretende incluir grupos heteroarilo como se ha definido anteriormente.

Los grupos arilo y heteroarilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno.

- 45 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), el orden de los enlaces de los anillos especificados puede variar cuando los diversos heteroátomos posibles implican requisitos específicos para satisfacer la aromaticidad, impedir la antiaromaticidad y estabilizar las formas tautoméricas debido a la localización. En tales casos, se contempla en el presente documento el orden de los enlaces apropiado de las estructuras anulares en las fórmulas estructurales de la presente invención.

El término "simétrico" como se aplica a los compuestos de fórmula (I) puede definir compuestos en los que los sustituyentes R¹ y R² son los mismos.

El término "asimétrico" como se aplica a los compuestos de fórmula (I) puede definir compuestos en los que los sustituyentes R¹ y R² son diferentes.

(2) Los compuestos de acuerdo con la invención**(2) Consideraciones estructurales**

5 Se enumeran compuestos particularmente preferidos de fórmula general (I) en la Tabla 1 (a continuación):

Tabla 1

Compuesto Número	Nombre del Compuesto
1	2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina
2	2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
3	2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
4	6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol
5	2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
6	2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
7	2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
8	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
9	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
10	2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
11	2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-c]piridina
12	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
13	2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina

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

Las referencias a números de compuestos particulares en el presente documento se refieren a los números en la Tabla 1.

15 Algunos de los compuestos de fórmula general (I) son novedosos. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, la invención contempla aquellos compuestos de fórmula general (I) que son novedosos como compuestos *per se*, junto con procesos para su preparación, composiciones que los contienen, así como su uso como productos farmacéuticos.

20 Por lo tanto, la invención contempla un compuesto seleccionado entre:

- 25 2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina
 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol
 2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 30 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-c]piridina
 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
 2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina

35 o un N-óxido, sal, hidrato, solvato, complejo, bioisómero, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como composiciones (por ejemplo composiciones farmacéuticas) que comprenden dichos compuestos.

40 (b) Consideraciones funcionales**(i) Efecto y selectividad frente a cepas de *Clostridium difficile***

Los compuestos preferidos de la invención pueden ser agentes *Clostridium difficile*, como se ha definido

anteriormente en el presente documento.

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

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

10

Por lo tanto, los compuestos preferidos de la invención que son agentes de *Clostridium difficile* selectivos pueden usarse para tratar CDAD sin alterar la flora intestinal existente a un grado clínicamente significativo. Por lo tanto, dichos compuestos pueden usarse como agentes antimicrobianos sin causar una enfermedad asociada a antibióticos (como se define en el presente documento) y/o la propagación de cepas resistentes a antibióticos de patógenos intestinales.

15

Los compuestos de la invención que actúan como agentes selectivos de *Clostridium difficile* pueden identificarse determinando las actividades antibacterianas 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: (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.; (i) *Lactobacillus* spp.; (j) *Enterococcus* spp. (por ejemplo, *E. faecium*); (k) especies clostridiales distintas de *C. difficile* (por ejemplo *C. perfringens*); (l) *Enterobacter* spp.; (m) *Serratia* spp.; (n) *Klebsiella* spp.; (o) *Proteus* spp.; (p) *Pseudomonas* spp. y (q) *Veillonella* spp.

25

Como alternativa, o además, los compuestos de la invención que actúan como agentes selectivos de *Clostridium difficile* pueden identificarse realizando cultivos de deposiciones cuantitativos sobre muestras de deposiciones seriadas obtenidas de sujetos dosificados con el compuesto de ensayo. Una variante *in vitro* de este procedimiento se basa en la determinación de si el compuesto de ensayo produce cambios florales principales al incubarse con muestras fecales diluidas y filtradas *in vitro*. En este caso, los cambios florales pueden detectarse determinando el efecto del compuesto de ensayo sobre los números relativos de bacterias representativas de dos o más de los siguientes géneros: (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.; (i) *Lactobacillus* spp.; (j) *Enterococcus* spp. (por ejemplo, *E. faecium*); (k) especies clostridiales distintas de *C. difficile* (por ejemplo *C. perfringens*); (l) *Enterobacter* spp.; (m) *Serratia* spp.; (n) *Klebsiella* spp.; (o) *Proteus* spp.; (p) *Pseudomonas* spp. y (q) *Veillonella* spp.

30

35

Por lo tanto, la invención contempla un agente selectivo de *Clostridium difficile* seleccionado entre:

40

2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina

2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol

2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

45

2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

50

2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-c]piridina

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina

o un N-óxido, sal, hidrato, solvato, complejo, bioisómero, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55

(ii) Efecto sobre la germinación de las esporas

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

Los compuestos que inhiben la germinación de esporas pueden identificarse por detección *in vitro* de alteraciones en la refractividad de las endosporas, la termorresistencia y la tinción: Las endosporas en germinación se convierten en la fase oscura, susceptibles al calor y pueden teñirse con ciertos colorantes.

5

(iii) Efecto sobre el sobrecrecimiento de las esporas

Los compuestos de la invención pueden inhibir o impedir el sobrecrecimiento de las esporas.

10 Los compuestos que inhiben el sobrecrecimiento de las esporas pueden identificarse por el examen microscópico de las esporas expuestas a germinantes *in vitro*.

(iv) Efecto bactericida y/o bacteriostático

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

Se prefieren los compuestos bactericidas como se ha definido anteriormente en el presente documento. Dichos compuestos bactericidas pueden ser bacteriostáticos (por ejemplo, dependiendo de la bacteria diana y la concentración).

20

III. Aplicaciones médicas

(a) Tratamiento de infección por *C. difficile*

25 Los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de una infección o enfermedad por *Clostridium difficile*.

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

30

35 Los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de todas las formas de CDAD, incluyendo diarrea, hinchazón, síntomas tipo gripe, fiebre, pérdida de apetito, dolor abdominal, náuseas, deshidratación, colitis y colitis pseudomembranosa.

La invención también encuentra aplicación en el tratamiento de intoxicación con exotoxinas clostridiales, incluyendo toxina A de *Clostridium difficile* (TcdA), toxina B (TcdB) y/o toxina binaria de CDT. Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de una enfermedad causada (o exacerbada) por la presencia de toxinas A de *Clostridium difficile* (TcdA), toxina B (TcdB) y/o toxina binaria de CDT.

40

(b) Tratamiento de enfermedad asociada a antibióticos

45

Una enfermedad asociada a antibióticos define las condiciones que surgen de los cambios en las cantidades relativas de los microorganismos que constituyen la flora intestinal normal causada por la eliminación (parcial) de la flora mediante administración antibiótica. Dichas enfermedades surgen cuando la administración de antibióticos (particularmente antibióticos de amplio espectro) permite el crecimiento de organismos patogénicos (por un crecimiento excesivo de las poblaciones endógenas normalmente mantenidas bajo control por la flora intestinal normal o por una colonización oportunista de los sitios libres de la flora intestinal normal por el antibiótico).

50

Las enfermedades asociadas a antibióticos se manifiestan típicamente por diarrea (y la deshidratación asociada), calambres abdominales, tenesmo y fiebre. También puede conducir a diversas formas de colitis, incluyendo colitis pseudomembranosa (PMC). Por lo tanto, una enfermedad asociada a antibióticos incluye diarrea asociada a antibióticos (AAD) y colitis asociada a antibióticos (AAC).

55

La enfermedad asociada a antibióticos a menudo está causada por cepas productoras de toxinas de *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina) y *Clostridium perfringens*. *Clostridium*

difficile es la causa más común de AAD nosocomial y causa la mayoría de los casos de AAC. La bacteria prolifera en el colon de los pacientes a los que se les ha dado antibióticos de amplio espectro o quimioterapia por cáncer.

Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de enfermedad asociada a antibióticos, incluyendo AAD y AAC. Se prefieren particularmente para su uso en dichas aplicaciones los compuestos de la invención que son selectivos (como se ha definido anteriormente en el presente documento), ya que dichos compuestos conservan sustancialmente la flora intestinal normal.

Los compuestos de la invención encuentran aplicación particular en la profilaxis de una enfermedad asociada a antibióticos, incluyendo AAD y AAC. En dichas aplicaciones, los compuestos de la invención pueden co-administrarse con otros antibióticos o tratamientos que pueden inducir cambios en las cantidades relativas de los microorganismos que constituyen la flora intestinal normal.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar los sujetos tratados (o en tratamiento) con antibióticos de amplio espectro.

(c) Tratamiento de colitis, colitis pseudomembranosa y diarrea

Como se ha explicado anteriormente, las bacterias seleccionadas entre *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* y *Clostridium perfringens* están implicadas en la colitis, colitis pseudomembranosa (PMC) y diarrea.

Por consiguiente, los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de la colitis, colitis pseudomembranosa (PMC) o diarrea.

Particularmente preferido es el tratamiento de la colitis pseudomembranosa.

IV. Agentes adyuvantes para su uso en las combinaciones de la invención

(a) General

Además del compuesto de la invención, la invención también contempla el uso de uno o más de los siguientes agentes adyuvantes como componentes adicionales de la invención.

Por lo tanto, la invención proporciona composiciones que comprenden el compuesto de la invención junto con uno o más agentes adyuvantes seleccionados entre los descritos a continuación.

(b) Agentes adyuvantes antivíricos

Las combinaciones preferiblemente comprenden adicionalmente uno o más agentes antivíricos auxiliares. Dichos agentes antivíricos auxiliares pueden seleccionarse entre uno o más de: (a) inhibidores de enzimas virales (por ejemplo seleccionados entre (i) inhibidores de la proteasa, (ii) inhibidores de la helicasa e (iii) inhibidores de la polimerasa); (b) inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa; (c) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa; (d) inhibidores de la integrasa; (e) inhibidores de la maduración; (f) factores estimuladores de citocinas o citocina; (g) inhibidores de la entrada vírica, por ejemplo seleccionados entre: (i) un inhibidor de unión; (ii) un inhibidor de unión a co-receptor; y (iii) un inhibidor de fusión a membrana.

(c) Agentes adyuvantes antibacterianos

Los compuestos de la invención pueden usarse junto con diversos agentes antibacterianos, incluyendo, pero sin limitación, uno o más antibióticos seleccionados entre los siguientes:

- Aminoglucósidos (por ejemplo amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomycin, tobramicina y paromomicina).
- Ansamicinas (por ejemplo geldanamycin y herbimycin).
- Carbacefem (por ejemplo loracarbef).
- Carbapenem (por ejemplo ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina y meropenem)
- Cefalosporinas (primera generación), incluyendo, por ejemplo cefadroxilo, cefazolina, cefalotina/cefalotina y cefalexina).
- Cefalosporinas (segunda generación), incluyendo, por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo

y cefuroxima.

- Cefalosporinas (tercera generación), incluyendo, por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona y cefdinir.

- Cefalosporinas (cuarta generación), incluyendo, por ejemplo cefepima.

5 - Glucopéptidos (por ejemplo vancomicina y teicoplanina).

- Macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina y espectinomina).

- Monobactamas (por ejemplo, aztreonam).

10 - Penicilinas (por ejemplo amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina y ticarcilina).

- Polipéptidos (por ejemplo bacitracina, polimixina B y colistina).

- Quinolonas (por ejemplo ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina).

15 - Sulfonamidas (por ejemplo mafenida, prontosilo, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol (co-trimoxazol, TMP-SMX)).

- Tetraciclinas (por ejemplo demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina).

- Aminocumarinas (por ejemplo novobiocina, albamicina, coumermicina y clorobiocina).

- Oxazolidinonas (por ejemplo, linezolida y AZD2563).

20 - Lipopéptidos (por ejemplo, daptomicina).

- Estreptograminas (por ejemplo, quinupristina/dalfopristina).

- Gliciliclinas (por ejemplo, tigeciclina).

- Lantibióticos (por ejemplo Lantibióticos de tipo A (tal como nisina, subtilina, epidermina, mutacina II, mutacina I y III) y Lantibióticos de tipo B (tal como mersacidina, actagardina y cinnamicina).

25 Otros antibióticos adecuados útiles como agentes adyuvantes incluyen uno o más antibióticos seleccionados entre los siguientes: arsfenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincoamicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolida, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platensimicina, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampina/rifampicina y tinidazol.

30 Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse junto con uno o más antibióticos seleccionados entre: penicilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, capreomicina, cicloserina, azlocilina, carbenicilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina, azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, lincomicina, demeclociclina, doxiciclina, etambutol, etionamida, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, quinolona, cinoxacina, ácido nalidíxico, fluoroquinolonas (por ejemplo, levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, grepafloxacina), kanamicina, levofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina,

35 ofloxacina, ácido p-aminosalicílico, esparfloxacina, trovafloxacina, bacitracina, colistina, polimixina B, sulfonamida, trimetoprima-sulfametoxazol, co-amoxiclav, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, vancomicina, gentamicina, amikacina, metronidazol, cloranfenicol, estreptomina, nitrofurantoína, co-trimoxazol, rifamicina y derivados de los mismos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina), isoniazida, pirazinamida, kirromicina, tiostreptona, 40 micrococcina, ácido fusídico, tiolactomicina y fosmidomicina.

Otros agentes adyuvantes antibacterianos adecuados pueden seleccionarse entre los enumerados en la tabla a continuación:

Compuesto	Clase
DU-6859	Fluoroquinolona
Eritromicina estinoprato	Macrólido
Oritavancina	Glucopéptido
Telavancina	Glucopéptido
Dalbavancina	Glucopéptido
Ceftobiprol medocarilo	Cefalosporina
Tebipenem pivoxilo	Carbapenem
Iclaprim	DHFR
OPT-80	Difimicina
Ceftarolin fosamilo	Cefalosporina
RX-3341	Fluoroquinolona
Cetromicina	Cetólido
TD-1792	Dímero de Glucopéptido-β-lactama
EDP-420	Macrólido

RX-1741	Oxazolidinona
MK-2764	Gliciclina
Nemonoxacina	Fluoroquinolona
Flopristina + Linopristina	Estreptogramina
Tomopenem	Carbapenem
Ramoplanina	Glucolipodepsipéptido
Linezolida	Oxazolidinona
Cefditoren pivoxilo	Cefalosporina
Ertapenem	Carbapenem
Gemifloxacina	Fluoroquinolona
Daptomicina	Lipopéptido
Telitromicina	Lipopéptido
Tigecilina	Gliciliclina

(d) Agentes adyuvantes antifúngicos

Los compuestos de la invención pueden usarse junto con diversos agentes antifúngicos (antimicóticos).

5

(e) Agentes adyuvantes antiprotozoarios

Los compuestos de la invención pueden usarse junto con diversos agentes antiprotozoarios, incluyendo, pero sin limitación, cloroquina, doxiciclina, mefloquina, metronidazol, eplornitina, furazolidona, hidroxicloroquina, yodoquinol, pentamidina, mebendazol, piperazina, halofantrina, primaquina, pirimetamina sulfadoxina, doxiciclina, clindamicina, sulfato de quinina, gluconato de quinidina, diclorhidrato de quinina, sulfato de hidroxicloroquina, proguanilo, quinina, clindamicina, atovaquona, azitromicina, suramina, melarsoprol, eflornitina, nifurtimox, anfotericina B, estibogluconato sódico, isetionato de pentamidina, trimetoprima-sulfametoxazol, pirimetamina y sulfadiazina.

15 (f) Otros agentes adyuvantes

Los compuestos de la invención pueden coadministrarse con una diversidad de agentes co-terapéuticos diferentes que tratan o impiden los efectos laterales que surgen del tratamiento antiinfeccioso y/o que se presentan como secuelas de la infección. Los agentes adyuvantes de este tipo pueden o no tener actividad antiinfecciosa e incluyen, por ejemplo, PPI y H2RA (como se ha descrito anteriormente en el presente documento).

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse complementariamente con PPI incluyendo, pero sin limitación, omeprazol (Losec, Prilosec, Zegerid), lansoprazol (Prevacid, Zoton, Inhibitol), esomeprazol (Nexium), pantoprazol (Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan) y rabeprazol (Rabecid, Aciphex, Pariet, Rabeloc).

25

Los compuestos de la invención también pueden usarse complementariamente con H2RA, incluyendo, pero sin limitación, cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zinetac, Zantac), famotidina, (Pepcidine, Pepcid), roxatidina (Roxit) y nizatidina (Tazac, Axid).

30 Los compuestos de la invención pueden usarse complementariamente con terapia triple con PPI o H2RA junto con una combinación de dos antibióticos (incluyendo, pero sin limitación, antibióticos seleccionados entre metronidazol, amoxicilina, levofloxacina y claritromicina).

Pueden usarse diversos probióticos como agentes adyuvantes, incluyendo, por ejemplo células de *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus acidophilus*. Los probióticos son monocultivos o cultivos mixtos de microorganismos vivos que se proponen para facilitar el restablecimiento de la microflora intestinal natural del paciente que se ha alterado por la exclusión antimicrobiana que indujo una CDAD o incluso el agente usado para tratar CDAD. Además, dichos microorganismos pueden actuar para estimular el sistema inmune del paciente y para evitar la producción de enzimas que degradan las toxinas asociadas a *C. difficile*. Los microorganismos particulares de interés son, pero sin limitación, *Saccharomyces spp.* (por ejemplo *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces cerevisiae*) y *Lactobacillus spp.* (por ejemplo *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* y *Lactobacillus plantarum*). También puede considerarse cualquier otra composición o microorganismo probiótico común que sea un miembro normal del tracto intestinal humano.

45 Los prebióticos, agentes destinados a estimular el crecimiento de la flora intestinal, también pueden usarse como

agentes adyuvantes. Por ejemplo, el uso de oligofructosa ha demostrado que aumenta los niveles de *Bifidobacterium spp.* y reduce posteriores tasas de recidiva en los pacientes. Como tal, cualquier agente antibacteriano con un espectro estrecho de actividad dirigida a especies de *Clostridium* tendrá un beneficio significativo al dosificarse junto con las terapias destinadas a restablecer la población de microorganismos entérica normal.

Otros enfoques destinados a restablecer la flora entérica normal incluyen bioterapia fecal y enemas fecales preparados a partir de las deposiciones de individuos sanos que contienen los microorganismos normales del intestino. Por lo tanto, la bacterioterapia fecal también puede usarse complementariamente con los compuestos de la invención.

Para secuestrar las toxinas producidas por *C. difficile*, los absorbentes que unen y secuestran las bacteriotoxinas de diversos tipos diferentes pueden usarse como agentes adyuvantes. Las resinas de intercambio iónico, tales como los secuestrantes de ácido biliar colsetiramina o colestipol, se unen a las citotoxinas de *C. difficile* y, por lo tanto, tienen el objetivo de reducir el grado de exposición tóxica en el intestino. Sin embargo, se conocen resinas de intercambio iónico para unirse a agentes, tal como vancomicina y, por lo tanto, pueden conducir a niveles subóptimos de agente antibacteriano en el sitio de infección. Otros absorbentes que pueden usarse complementariamente con los compuestos de la invención incluyen polímeros tales como Synsorb 90 y Tolevamer.

Aunque se sugiere que la terapia probiótica mejora la respuesta del sistema inmune en pacientes de CDAD, también puede usarse inmunoglobulina intravenosa (J. Antimicrob. Chem., 2004, 53, 882-884), por ejemplo, para tratar pacientes de CDAD, particularmente casos recurrentes en los que cualquier tratamiento antimicrobiano adicional exacerbará adicionalmente la alteración de la flora intestinal. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse complementariamente con diversas inmunoglobulinas.

Aunque el uso de agentes destinados a reducir la diarrea se evitan generalmente en pacientes de CDAD, en ciertos casos puede preverse que el uso de dichos agentes junto con un producto antibacteriano puede ser beneficioso al intentar aumentar los niveles de un agente antimicrobiano en el sitio de infección y/o al intentar aumentar la duración de un agente antibacteriano que está en contacto con el patógeno entérico. Dichos agentes pueden incluir, pero sin limitación, loperamida (Lopex, Imodium, Dimor, Pepto) difenoxilato (Lomotilo, Co-fenotropo) difenoxina (Motofen) y racecadotril. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse complementariamente con diversos agentes antidiarreicos, incluyendo cualquiera de los enumerados anteriormente.

Los agentes co-terapéuticos que tratan o evitan cualquiera de los siguientes efectos secundarios pueden usarse como parte del mismo régimen de tratamiento como los compuestos de la invención: (a) lipodistrofia y emaciación; (b) lipoatrofia facial; (c) hiperlipidemia; (d) fatiga; (e) anemia; (f) neuropatía periférica; (g) náuseas; (h) diarreas; (i) hepatotoxicidad; (j) osteopenia; (k) deshidratación, y (l) osteoporosis.

El tratamiento o profilaxis puede comprender la administración de un compuesto como se define en el presente documento como un adyuvante para uno o más de los siguientes tratamientos o intervenciones:

- (a) Terapia contra el cáncer;
- (b) Terapia contra el SIDA;
- (c) Intervenciones inmunosupresoras;
- (d) Gestión de injertos/implantes post-trasplante;
- (e) Cirugía o desbridamiento de uñas onicomicóticas;
- (f) Terapia antimicótica tópica (por ejemplo, con un agente antimicótico seleccionado entre azoles, alilaminas (por ejemplo, terbinafina) o una morfolina (por ejemplo, amorolfina);
- (g) Terapia antimicótica sistémica;
- (h) Terapia antibacteriana;
- (i) Terapia antivírica;
- (j) Terapia antiinflamación (por ejemplo, con esteroides);
- (k) Administración analgésica;
- (l) Administración antiprurítica;
- (m) Administración probiótica;
- (n) Bacterioterapia fecal; o
- (o) Injerto de piel.

Por lo tanto, la invención puede comprender el tratamiento o profilaxis de una población de pacientes en la que se

realizan (o se han realizando) uno o más del tratamiento o intervenciones de (a) a (o).

(g) Tratamientos adyuvantes

5 El tratamiento o profilaxis puede comprender la administración de un compuesto como se define en el presente documento como un adyuvante para uno o más de los siguientes tratamientos o intervenciones:

- 10 1. Terapia contra el cáncer;
- 2. Intervenciones inmunosupresoras;
- 3. Intervenciones inmunoestimuladoras;
- 4. Gestión de injertos/implantes post-trasplante;
- 5. Cirugía o desbridamiento de uñas onicomicóticas;
- 6. Terapia antiinflamatoria (por ejemplo, con esteroides);
- 7. Administración analgésica;
- 15 8. Administración antiprurítica;
- 9. Cirugía;
- 10. Ablación celular o tisular;
- 11. Radioterapia;
- 12. Crioterapia;
- 20 13. Terapia de trasplante fecal (bacterioterapia fecal);
- 14. Terapia probiótica; o
- 15. Injerto de piel.

Por lo tanto, la invención puede comprender el tratamiento o profilaxis de una población de pacientes en la que se realizan (o se han realizado) uno o más del tratamiento o intervenciones (1) a (15).

(V) Posología

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por rutas 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 particular empleada, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, la naturaleza y extensión del trastorno tratado, y el compuesto particular seleccionado.

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 a 500 mg del compuesto, y puede tomarse una o más veces al día. El compuesto puede administrarse con un vehículo farmacéutico usando formas unitarias de dosificación convencionales por vía oral, parenteral o tópica, como se describe a continuación.

La ruta de administración preferida es una 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, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 1000 mg por kilogramo de peso corporal al día, y mucho más preferiblemente en el intervalo de 1 a 5 mg por kilogramo de peso corporal al día.

La dosis deseada se presenta preferiblemente como una dosis individual para una administración diaria. Sin embargo, también pueden emplearse dos, tres, cuatro, cinco o seis o más sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. Estas sub-dosis pueden administrarse en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 0,001 a 100 mg, preferiblemente de 0,01 a 10 mg, y mucho más preferiblemente de 0,5 a 1,0 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

En la determinación de una cantidad o dosis eficaz, se consideran varios factores por el doctor tratante, incluyendo, pero sin limitación, la potencia y duración de acción de los compuestos usados, la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, así como el sexo, la edad, el peso, la salud general y la capacidad de respuesta individual del paciente a tratar, y otras circunstancias pertinentes. Los expertos en la técnica apreciarán que las dosificaciones también pueden determinarse con la orientación de Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Novena Edición (1996), Apéndice II, págs. 1707-1711.

- La cantidad del compuesto que puede combinarse con materiales de vehículo para producir una forma de dosificación individual varía dependiendo del sujeto a tratar y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral para seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g de agente activo compuesto opcionalmente con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición total. Las formas unitarias de dosificación para los compuestos de la invención contienen generalmente 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.
- 10 La eficacia de una dosificación particular del compuesto de la invención puede determinarse controlando el efecto de una dosificación determinada sobre el avance de la enfermedad o su prevención.

(VI) Formulación

- 15 El compuesto de la invención puede tomar cualquier forma. Puede ser sintético, purificado o aislado de fuentes naturales usando técnicas descritas en la técnica.

Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas se preparan a partir de 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 de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de iones metálicos y sales de iones orgánicos. Las sales iónicas metálicas incluyen, pero sin limitación, sales de metales alcalinos apropiadas (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse a partir de los iones de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, incluyendo en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Cada una de las sales anteriores puede prepararse por los expertos en la técnica 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 seleccionan de tal forma que los efectos secundarios del compuesto farmacéutico se minimizan y el rendimiento del compuesto no se ve comprometido en tal extensión que el tratamiento sea ineficaz.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía enteral y/o parenteral. La vía oral (intra-gástrica) es una ruta típica de administración. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden estar en formas de dosificación sólidas, incluyendo comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos, que pueden prepararse con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros ya conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables.

45 La administración parenteral incluye las rutas subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa y otras rutas conocidas en la técnica. La administración enteral incluye una solución, comprimidos, capsulas de liberación sostenida, cápsulas con recubrimiento entérico y jarabes.

50 Cuando se administra, la composición farmacéutica puede estar en o casi a la temperatura corporal.

Las composiciones destinadas a su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y con agradable sabor. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico, agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico, agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o

talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, por ejemplo, para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo mayor. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

5 Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que los principios activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que los principios activos están presentes tal cual, o mezclas con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquido o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas que pueden producirse contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; 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, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán.

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 saporíferos, o uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

25 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo los principios activos en un ácido graso de 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.

30 Los agentes edulcorante, tales como los que se han expuesto anteriormente, y los agentes saporíferos pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

35 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan un 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 los agentes de suspensión adecuados se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

40 Pueden formularse jarabes y elixires que contienen el compuesto de la invención con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes saporíferos y colorantes.

45 El compuesto de la invención puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular, o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como los que se han mencionado 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 pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos poliinsaturados de omega-3 pueden encontrar uso en la preparación de

50 inyectables.

55

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 irritable adecuado que es sólido a una temperatura normal, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar

el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

También se incluye por la presente invención la administración bucal y sublingual, incluyendo una administración en forma de grageas, pastillas o goma masticable que comprenden los compuestos expuestos en el presente documento. Los compuestos pueden depositarse en una base con sabor, normalmente, sacarosa, y acacia o tragacanto.

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.

10

Los sistemas de administración tópica también se incluyen por la presente invención e incluyen pomadas, polvos, pulverizadores, cremas, gelatinas, colirios, soluciones o suspensiones.

Las composiciones de la presente invención pueden complementarse opcionalmente con agentes adicionales, tales como, por ejemplo, potenciadores de la viscosidad, conservantes, tensioactivos y potenciadores de la penetración.

Los agentes formadores de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos agentes se emplean típicamente a un nivel de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso de una composición farmacéutica.

20

Los conservantes se emplean opcionalmente para impedir el crecimiento microbiano antes de o durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen policuaternio-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, feniletil alcohol, edetato disódico, ácido sórbico, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente, dichos conservantes se emplean a un nivel de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 1,0 % en peso de una composición farmacéutica.

25

La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede mejorarse por un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes incluyen polisorbatos 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 técnica. Típicamente, dichos codisolventes se emplean a un nivel de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso de una composición farmacéutica.

30

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

35

Por lo tanto, en realizaciones en las que el compuesto de la invención se formula junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, puede usarse cualquier excipiente adecuado, incluyendo, por ejemplo, diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, y lactosa, aunque el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes de unión pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar cualquier forma, e incluyen por ejemplo comprimidos, elixires, cápsulas, soluciones, suspensiones, polvos, gránulos, lacas de uñas, barnices y enchapados, partes dérmicos y aerosoles.

45

La composición farmacéutica puede tomar la forma de un kit de parches, cuyo kit 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.

50

Para la administración oral el compuesto de la invención puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, fundidos, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones (cuyas soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones pueden ser acuosas o no acuosas). Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina recubierta dura o blanda habitual que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz. Los comprimidos para su uso oral pueden incluir el compuesto

55

de la invención, en solitario o junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido alginico son agentes disgregantes adecuados. Los
 5 agentes de unión 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 pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas para su uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el compuesto de la invención se mezcla con un diluyente sólido, y las cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se
 10 mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

Para su uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención se proporcionarán generalmente en soluciones acuosas estériles o suspensiones, tamponadas en un pH e isotonicidad
 20 apropiados.

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
 25 adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

Los compuestos de la invención también pueden estar presentes como formulaciones en liposomas.

En otra realización, los compuestos de la invención se preparan en forma de comprimidos con bases de
 30 comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes diseñados para facilitar la descomposición y disolución del comprimido tras la administración, tal como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz, y goma guar, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulaciones de los comprimidos y para impedir la adhesión del material de comprimido a las superficies de las matrices y punzones para comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico o
 35 estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes saporíferos destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente.

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa o intraperitoneal. En dichas realizaciones, el compuesto se proporciona como dosis inyectables en un diluyente fisiológicamente aceptable junto con un vehículo farmacéutico (que puede ser un líquido estéril o mezcla
 45 de líquidos). Los líquidos adecuados incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de compuestos relacionadas, un alcohol (tales como etanol, isopropanol o hexadecil alcohol), glicoles (tales como propilenglicol o polietilenglicol), glicerol cetales (tal como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol), éteres (tal como poli(etileno-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
 50 suspensión (tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa), o agente de emulsión y otros adyuvantes farmacéuticos. Los aceites adecuados que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los de petróleo, de origen 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.

55 Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isosteárico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos grasos, de amonio y 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, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietilenopolipropileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

5

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente el 25 % en peso del compuesto de la invención en solución. También pueden usarse conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a 10 aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones varía de aproximadamente 5 a aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado. Los tensioactivos ilustrativos usados en las preparaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

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

Cuando se usan complementariamente, los compuestos de la invención pueden formularse para su uso con uno o más fármacos distintos. En particular, los compuestos de la invención pueden usarse junto con analgésicos, antiinflamatorios (por ejemplo, esteroides), agentes inmunomoduladores y anti-espasmódicos.

Por lo tanto, el uso adyuvante puede reflejarse en una dosificación unitaria específica diseñada para ser compatible (o sinergizar) con los demás fármacos, o en formulaciones en las que el compuesto se mezcla con uno o más antiinflamatorios, citocinas o agentes inmunosupresores (o de otra manera físicamente asociados a los demás fármacos en una dosis unitaria individual). El uso adyuvantes también puede reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en los que el compuesto de la invención se envase conjuntamente (por ejemplo, como parte de un conjunto de dosis unitarias) con los agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios. El uso adyuvante también puede reflejarse en la información y/o instrucciones en relación con la co-administración del compuesto con agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios.

(VII) Ejemplos

La invención se describirá ahora con referencia a Ejemplos específicos. Estos son meramente ejemplares y únicamente para fines ilustrativos: no pretenden limitarse de ningún modo al alcance del monopolio reivindicado o a la invención descrita. Estos ejemplos constituyen el mejor modo contemplado actualmente para poner en práctica la invención.

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

50

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un instrumento Bruker funcionando a 300 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones de CDCl_3 , CD_3OD o $\text{DMSO}-d_6$ (indicadas en ppm), usando cloroformo como el patrón de referencia (7,26 ppm), metanol (3,35 ppm) o $\text{DMSO}-d_6$ (2,50 ppm). Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas s (singlete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), td (tripleto de dobletes), osc. (oscurecido), ap. (aparente). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en Hertzios (Hz).

La cromatografía en columna se realizó por cromatografía ultrarrápida (40-65 μm de gel de sílice) o usando un sistema de purificación automatizado (SP1™ Purification System de Biotage® o CombiFlash Companion de ISCO).

Las reacciones en el microondas se realizaron en un Initiator 8™ (Biotage) o un Explorer 48 (CEM).

Las abreviaturas usadas son DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (dimetilformamida), IMS (alcoholes metilados industriales), IPA (alcohol isopropílico), TLC (cromatografía de capa 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 MIC se determinaron por microdilución en caldo de acuerdo con los protocolos CLSI descritos 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].

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

15 Método 1

4-(2-(Piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzeno-1,2-diamina (Intermedio A)

A una solución agitada de 3,3'-diaminobenzidina (3,857 g, 18 mmol) y 4-piridinacarboxaldehído (1,41 ml, 15 mmol) en IPA (22,5 ml) y H₂O (7,5 ml) se le añadió metabisulfito sódico (2,852 g, 15 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 16 h. La suspensión de color amarillo resultante se vertió en agua (200 ml) y el precipitado se recogió a través de filtración. El sólido de color amarillo se trituró con metanol caliente y se filtró dando el intermedio A como un precipitado insoluble (1,672 g, 5,5 mmol, 37 %).

25 **LCMS:** TR = 1,05 min, MH⁺ 302,1; **¹H RMN (d₆-DMSO):** 13,17 (1 H, s a), 8,76 (2 H, d, J 6,0), 8,09 (2 H, d, J 6,0), 7,64 (2 H, s a), 7,42 (1 H, d, J 8,4), 6,91 (1 H, d, J 1,9), 6,77 (1 H, dd, J 8,0 y 1,9), 6,60 (1 H, d, J 8,0) y 4,58 (4 H, s a).

4-(2-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzeno-1,2-diamina (Intermedio B)

30 A una solución agitada de 3,3'-diaminobenzidina (5,00 g, 23,36 mmol) y 3-piridinacarboxaldehído (1,98 ml, 21,02 mmol) en IPA (16 ml) y H₂O (16 ml), se le añadió metabisulfito sódico (4,44 g, 23,36 mmol). La suspensión se calentó a 160 °C durante 15 minutos en el microondas CEM y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión de color amarillo resultante se vertió en agua (150 ml) y el precipitado se recogió a través de filtración y se secó. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc puro a 9:1 (EtOAc-MeOH) proporcionando el intermedio B en forma de un sólido de color amarillo (3,92 g, 13,03 mmol, 62 %). **LCMS:** TR = 1,44 min, MH⁺ 302,3; **¹H RMN (d₆-DMSO):** 13,05 (1 H, s a), 9,37 (1 H, d, J 2,0), 8,69 (1 H, dd, J 4,7 y 1,5), 8,51 (1 H, dt, J 8,1 y 1,9), 7,70-7,58 (3 H, m), 7,41 (1 H, dd, J 8,5 y 1,5), 6,93 (1 H, d, J 2,0), 6,79 (1 H, dd, J 8,0 y 2,0), 6,62 (1 H, d, J 8,0) y 4,58 (4 H, s a).

2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina (Compuesto 1)

45 Una mezcla de 4-(2-(Piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzeno-1,2-diamina (intermedio A) (50 mg, 0,17 mmol), tieno[2,3-b]piridin-2-carbaldehído (33 mg, 0,20 mmol) y Na₂S₂O₅ (38 mg, 0,20 mmol) en IPA-H₂O (3:1, 8 ml) se calentó en radiación por microondas durante 170 °C durante 10 min. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con (95:5 de EtOAc-MeOH a 85:15 de EtOAc-MeOH) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 0,07 mmol, 40 %).

50 **LCMS:** TR = 1,38 min, MH⁺ 445,1; **¹H RMN (MeOD):** 8,74 (2 H, dd, J 4,7 y 1,6), 8,58 (1 H, dd, J 4,7 y 1,6), 8,31 (1 H, dd, J 8,1 y 1,6), 8,10 (2 H, dd, J 4,7 y 1,6), 7,78 (1 H, s), 7,90-7,62 (6 H, m) y 7,48 (1 H, dd, J 8,1 y 4,7).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar usando el intermedio pertinente y purificación por cristalización o cromatografía en columna cuando fue necesario:

2-(Benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

(Compuesto 2)

55 **LCMS:** TR = 1,51 min, MH⁺ 444,2; **¹H RMN (MeOD):** 8,64 (2H, m), 8,01 (2H, m), 7,93 (1 H, m), 7,79-7,89 (3H, m), 7,51-7,78 (5H, m), 7,34 (2H, m).

2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 3) LCMS: TR = 1,23 min, MH⁺ 428,1; ¹H RMN (MeOD): 8,76 (2 H, dd, J 4,7 y 1,6), 8,40 (1 H, d, J 1,6), 8,15-8,08 (3 H, m), 8,00-7,60 (8 H, m) y 7,02 (1 H, dd, J 2,2 y 0,9).

5

6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol (Compuesto 4)

LCMS: TR = 1,09 min, MH⁺ 428,5; ¹H RMN (MeOD): 8,75 (2 H, dd, J 4,6 y 1,7), 8,42 (1 H, s a), 8,32 (1H, s), 8,12 (2 H, dd, J 4,6 y 1,7), 8,07-7,71 (7 H, m) y 7,62 (1 H, dd, J 8,4 y 1,7).

10

2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

(Compuesto 5)

15 LCMS: TR = 1,26 min, MH⁺ 444,2; ¹H RMN (MeOD): 8,65 (2 H, dd, J 4,6 y 1,7), 8,49 (1 H, t, J 1,1), 8,01-7,99 (4 H, m), 7,78-7,51 (7 H, m) y 7,43 (1 H, d, J 5,5).

2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 6)

20 LCMS: TR = 1,16 min, MH⁺ 427,3; ¹H RMN (MeOD): 8,64 (2 H, dd, J 4,6 y 1,7), 8,25 (1 H, d, J 1,1), 8,01 (2H, dd, J 4,6 y 1,7), 7,83-7,43 (6 H, m), 7,50-7,43 (2 H, m) 7,25 (1 H, d, J 3,2) y 6,51 (1 H, dd, J 3,2 y 0,8).

2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

25 (Compuesto 7)

LCMS: TR = 1,21 min, MH⁺ 430,1; ¹H RMN (d₆-DMSO): 8,76 (2 H, dd, J 4,6 y 1,6), 8,09 (2 H, dd, J 4,6 y 1,6), 8,03 (1 H, s), 7,92 (2 H, dd, J 8,2 y 1,8), 7,84-7,52 (5 H, m), 6,93 (1 H, d, J 8,3), 4,62 (2 H, t, J 8,7) y 3,28 (2 H, t, J 8,8).

30 **2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol**

(Compuesto 8)

LCMS: TR = 1,11 min, 428,1 MH⁺; ¹H RMN (MeOD): 9,18 (1 H, s), 8,76 (2 H, dd, J 4,6 y 1,6), 8,12 (2 H, dd, J 4,6 y 1,6), 8,04 (1 H, s), 8,00 (1 H, dd, J 9,4 y 1,7) y 7,95-7,64 (8 H, m).

35

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 9)

LCMS: TR = 1,23 min, MH⁺ 431,8; ¹H RMN (MeOD): 8,76 (2 H, dd, J 4,7 y 1,6), 8,13 (2 H, dd, J 4,6 y 1,6), 7,93-7,61 (8 H, m), 7,02 (1 H, d, J 8,1) y 6,09 (2 H, s).

40

2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 10)

LCMS: TR = 1,48 min, MH⁺ 428,5; ¹H RMN (MeOD): 8,64 (2 H, dd, J 4,6 y 1,7), 8,00 (2 H, dd, J 4,6 y 1,7) y 7,79 (2 H, m), 7,65-7,52 (6 H, m), 7,49 (1 H, d, J 0,9) 7,33 (1 H, dt, J 7,3 y 1,3), 7,23 (1 H, dt, J 7,5 y 1,0).

45

2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-c]piridina (Compuesto 11)

LCMS: TR = 1,36 min, MH⁺ 445,2; ¹H RMN (MeOD): 9,14 (1 H, s), 8,70 (2 H, d, J 5,4), 8,41 (1 H, d, J 5,5), 8,05 (2 H, d, J 5,5), 7,98 (1 H, s) y 7,91-7,55 (7 H, m)

50

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 12)

LCMS: TR = 1,80 min, MH⁺ 428,7; ¹H RMN (d₆-DMSO): 13,26 (2H, s a), 9,52 (1 H, s), 9,45 (1 H, d, J 2,0), 8,76 (1 H, dd, J 4,8 y 1,5), 8,60 (1 H, dt, J 8,0 y 1,8), 8,20 (1 H, s), 8,07 (1 H, dd, J 9,4 y 1,7), 7,95 (2H, d, J 7,0), 7,85-7,73 (4H, m) y 7,70-7,63 (3H, m)

55

2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina (Compuesto 13)

LCMS: TR = 2,33 min, MH⁺ 446,1; **¹H RMN (d₆-DMSO):** 13,33 (2H, s a), 9,39 (1 H, d, J 2,2), 8,70 (1 H, dd, J 4,8 y 1,6), 8,63 (1 H, dd, J 4,6 y 3,0), 8,54 (1 H, dt, J 8,0 y 2,0), 8,41 (1H, dd, J 8,0 y 1,6), 8,17 (1 H, s), 8,07-7,69 (4H, m), 7,69-7,58 (3H, m) y 7,52 (1 H, dd, J 8,0 y 4,6)

5 Ejemplo 2: Actividad de los compuestos de la invención

Se resume una lista de compuestos preferidos de fórmula general (I) junto con su concentración inhibitoria mínima (MIC) frente a *Clostridium difficile* ATCC700057 y un panel de bacterias indicadoras de la flora intestinal en la Tabla 2 (a continuación).

10

Tabla 2

Ejemplo	Nombre	C. difficile	B. fragilis	E. coli	L. paracasei	B. dentium	B. adolescentis	S. aureus	E. faecalis
1	2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina	++++	+	+	+	+	++	+	+
2	2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	+++	+	+	+	+	+	+	+
3	2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	++	++	+++	+++	++++
4	6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+	+	+
5	2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	++	+	++
6	2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	++	++	+
7	2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+++	+	+++
8	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+	+	+
9	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+	+	+
10	2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	++	++	+

11	2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tiemo[2,3-c]piridina	++++	+	+	+	+	+	+	+
12	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+	+	+
13	2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tiemo[2,3-b]piridina	++++	+	+	+	+	+	+	+

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

- 5 MIC \leq 1 $\mu\text{g/ml}$ = ++++
MIC \leq 4 $\mu\text{g/ml}$ = +++
MIC \leq 32 $\mu\text{g/ml}$ = ++
MIC \geq 64 $\mu\text{g/ml}$ = +

Las cepas bacterianas usadas fueron:

- 10 *Bacteroides fragilis* ATCC 25285
Escherichia coli ATCC25922
Lactobacillus paracasei Z1 83
15 *Bifidobacterium dentium* NCTC 11816
B. adolescentis MWR144
Staphylococcus aureus ATCC29213
Enterococcus faecalis ATCC29212

20 Las cepas indicadoras son representativas de la flora intestinal normal y, por lo tanto, actúan como sustitutos para la flora intestinal microbiana. Por lo tanto, los datos muestran que los compuestos de la invención son agentes selectivos de *Clostridium difficile* (como se ha definido anteriormente en el presente documento) que muestran actividad bacteriostática y/o bactericida frente a *C. difficile* pero que conservan la flora intestinal normal. Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran utilidad en el tratamiento de CDAD sin causar una alteración patológica de la flora intestinal normal.

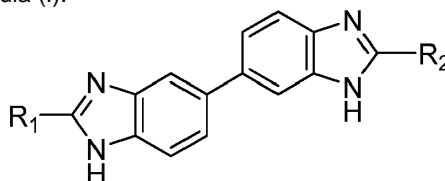
25

(VIII) Equivalentes

30 La anterior descripción detalla las presentes realizaciones preferidas de la presente invención. Se espera que se produzcan numerosas modificaciones y variaciones en la práctica de las mismas por los expertos en la técnica tras la consideración de estas descripciones. Estas modificaciones y variaciones pretenden incluirse dentro de las reivindicaciones adjuntas a la misma

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 5 R^1 se selecciona entre un grupo arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo opcionalmente sustituido, siendo la sustitución opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, R³, OR³, N(R³)₂, COR³, CO₂R³, C(=O)SR³, SR³, S(=O)R³, SO₂R³, NR⁴C(=O)R³, NR⁴CO₂R³, OC(=O)NR³R⁴, NR⁴SO₂R³, C(=NR⁴)NR³R⁴, C(=S)NR³R⁴, NR⁴C(=NR⁴)NR³R⁴, NR⁴C(=S)NR³R⁴, NR⁴C(=O)NR³R⁴, CONR³R⁴ y SO₂NR³R⁴;
- 10 R^2 es un sistema anular bicíclico o tricíclico aromático de 8-14 miembros condensado opcionalmente sustituido en el que uno o más de los átomos de carbono pueden reemplazarse por N, O, S, SO o SO₂ y siendo la sustitución opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, R³, OR³, N(R³)₂, COR³, CO₂R³, C(=O)SR³, SR³, S(=O)R³, SO₂R³, NR⁴C(=O)R³, NR⁴CO₂R³, OC(=O)NR³R⁴, NR⁴SO₂R³, C(=NR⁴)NR³R⁴, C(=S)NR³R⁴, NR⁴C(=NR⁴)NR³R⁴, NR⁴C(=S)NR³R⁴, NR⁴C(=O)NR³R⁴, CONR³R⁴ y SO₂NR³R⁴;
- 15 R^3 se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo C₄-C₇ y arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, R⁴, OR⁴, N(R⁴)₂, COR⁴, CO₂R⁴, C(=O)SR⁴, SR⁴, S(=O)R⁴, SO₂R⁴, NR⁴C(=O)R⁴, NR⁴CO₂R⁴, OC(=O)NR⁴)₂, NR⁴SO₂R⁴, C(=NR⁴)N(R⁴)₂, C(=S)N(R⁴)₂, NR⁴C(=NR⁴)N(R⁴)₂, NR⁴C(=S)N(R⁴)₂, NR⁴C(=O)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂ y SO₂N(R⁴)₂;
- 20 R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y carbociclilo C₃-C₇, opcionalmente sustituido con uno o más átomos halo;

o un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD).

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es: (a) un grupo piridilo; o (b) un grupo tiazol.
3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 es un sistema anular bicíclico condensado aromático de 8-10 miembros opcionalmente sustituido en el que uno o más de los átomos de carbono pueden reemplazarse por N, O, S, SO o SO₂, siendo la sustitución opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, R³, OR³, N(R³)₂, COR³, CO₂R³, C(=O)SR³, SR³, S(=O)R³, SO₂R³, NR⁴C(=O)R³, NR⁴CO₂R³, OC(=O)NR³R⁴, NR⁴SO₂R³, C(=NR⁴)NR³R⁴, C(=S)NR³R⁴, NR⁴C(=NR⁴)NR³R⁴, NR⁴C(=S)NR³R⁴, NR⁴C(=O)NR³R⁴, CONR³R⁴ y SO₂NR³R⁴.
4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^2 es un sistema anular bicíclico aromático de 9 miembros opcionalmente sustituido en el que uno o más de los átomos de carbono pueden reemplazarse por N, O, S, SO o SO₂, siendo la sustitución opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, NO₂, R³, OR³, N(R³)₂, COR³, CO₂R³, C(=O)SR³, SR³, S(=O)R³, SO₂R³, NR⁴C(=O)R³, NR⁴CO₂R³, OC(=O)NR³R⁴, NR⁴SO₂R³, C(=NR⁴)NR³R⁴, C(=S)NR³R⁴, NR⁴C(=NR⁴)NR³R⁴, NR⁴C(=S)NR³R⁴, NR⁴C(=O)NR³R⁴, CONR³R⁴ y SO₂NR³R⁴.
5. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es un sistema anular bicíclico aromático condensado de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituido.
6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^2 es: (a) un grupo tienopiridilo; o (b) un grupo benzotiofeno; o (c) un grupo benzofurano; o (d) un grupo piridil imidazol; o (e) un grupo benzodioxol; o (f) un grupo indol.
7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es un sistema anular bicíclico aromático condensado de 6 y 6 miembros opcionalmente sustituido.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R² es: (a) un grupo isoquinolona; o (b) un grupo quinoxalina; o (c) un grupo isoquinolina; o (d) un grupo quinolina; o (e) un grupo naftiridina.
- 5 9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ y R² son iguales.
10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R¹ y R² son diferentes.
- 10 11. Un compuesto seleccionado entre
- 15 2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina
2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol
2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
20 2-(1 H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1 H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1 H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
25 2-(2'-(piridin-4-il)-1 H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-c]piridina
2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
2-(2'-(piridin-3-il)-1 H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina
- o un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en terapia o profilaxis.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en un método para el tratamiento de una infección o enfermedad bacteriana.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en un método para el tratamiento de CDAD.
- 35 14. Una combinación que comprende un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un agente adyuvante seleccionado entre: (a) vancomicina; (b) metronidazol; (c) un probiótico; (d) un prebiótico; (e) un secuestrante de bacteriotoxinas (por ejemplo, resina de intercambio iónico); (f) inmunoglobulina intravenosa; y (g) un agente antidiarreico.
- 40 15. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un probiótico seleccionado entre *Saccharomyces spp.* y/o *Lactobacillus spp.*
- 45 16. El compuesto o combinación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método para el tratamiento de CDAD mientras que se conserva la flora intestinal normal.
17. El compuesto o combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la CDAD se selecciona entre: (a) colitis; (b) colitis pseudomembranosa; (c) diarrea; y (d) enfermedad asociada a antibióticos.
- 50 18. El compuesto o combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad asociada a antibióticos se selecciona entre: (a) diarrea asociada a antibióticos; y (b) colitis asociada a antibióticos, para uso en el tratamiento de un subgrupo de pacientes seleccionado entre: (a) sujetos tratados, o en tratamiento, para uso en el tratamiento de un subgrupo de pacientes seleccionado entre: (a) sujetos tratados, o en tratamiento, con inhibidores de la bomba de protones; (b) sujetos tratados, o en tratamiento, con antagonistas del receptor H2; (c) sujetos tratados, o en tratamiento, con diuréticos; (d) sujetos hospitalizados; (e) sujetos con tubos de alimentación internos; (f) sujetos con ventilación mecánica; (g) sujetos tratados, o en tratamiento, con probióticos; y (g) sujetos tratados, o en tratamiento, con vancomicina y/o metronidazol.