

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 908**

51 Int. Cl.:

C07D 235/18 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2009** **E 14197877 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** **EP 2907813**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas antibacterianas**

30 Prioridad:

02.12.2008 GB 0821913

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

04.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 575 908 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

Composiciones farmacéuticas antibacterianas.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol, o un N-óxido farmacéuticamente aceptable, sal, hidrato o solvato del mismo que son de uso en el tratamiento de enfermedades bacterianas infecciones, a composiciones que comprenden un hidrato del compuesto 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de infección con, y enfermedades causadas por, *Clostridium difficile*.

Antecedentes de la invención

15 (a) Fármacos antibacterianos y *Clostridium difficile*

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 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.

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 puede dar como resultado una enfermedad.

Las esporas bacterianas son extremadamente resistentes 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 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 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.

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 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 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*. Los clostridios están relacionados 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.

Un factor crítico asociado a los clostridios 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).

- 5 Los H2RA incluyen, pero sin limitación, cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zinetac, Zantac), famotidina, (Pepcidine, Pepcid), roxatidina (Roxit) y nizatidina (Tazac, Axid).

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.*, 10 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. 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 asociado en gran medida al desarrollo de CDAD. Las terapias actuales son extremadamente limitadas; particularmente en vista del 15 hecho de que casi todas las clases de antibióticos están relacionadas con la causa de la enfermedad. El único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de CDAD es la vancomicina, aunque también se usa ampliamente 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 patológico. Esta incapacidad para controlar la formación de esporas permite una contaminación continuada del entorno hospitalario. 20 Como tal, los agentes capaces de erradicar las células vegetativas y las endosporas de control tendrán una ventaja significativa.

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 30 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 35 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).

40 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 45 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 %).

50 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. 55 Agents Chemother., 1985, 28(6): 842-844).

(b) 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.

- 5 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*.
- 10 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*).
- 15 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.
- 20 Chaudhuri y col. (J. Org. Chem., 2007, 72, 1912-1923) describen diversos bis-2-(piridil)-1H-bencimidazoles (incluyendo compuestos de fórmula I como se describe en el presente documento) como agentes de unión a ADN. Este documento no menciona nada sobre la actividad antibacteriana potencial.

Resumen de la invención

- 25 Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'-H-5,5'-bibenzo[d]imidazol un N-óxido farmacéuticamente aceptable, sal, hidrato o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende un hidrato del compuesto 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'-H-5,5'-bibenzo[d]imidazol.

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

35 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones y preferencias generales

- 40 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:

- 45 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.

- 50 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.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "que consiste" 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.

5

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 tramo, 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").

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 "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.

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.

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.

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, metilicina, quinolona, macrólido y/o vancomicina.

45

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.

50

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".

55

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 seres humanos, animales domésticos, animales de granja, animales de zoológico,

animales de práctica deportiva, mascotas, tales como perros, gatos, cobayas, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado bovino, vacas; primates, tales como simios, monos, orangutanes y chimpancés; cánidos, tales como perros y lobos; felinos, tales como gatos, leones y tigres; equinos, tales como caballos, burros o cebras; animales destinados a la alimentación, tales como vacas, cerdos y ovejas; ungulados, tales como ciervos y jirafas; roedores, tales como ratones, ratas, hámsteres y cobayas; etc. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano, por ejemplo un humano infante.

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.

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.

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.

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.

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.

5 Por lo tanto, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos y formas racémicas de los mismos del compuesto 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
10 del compuesto es importante para la utilidad farmacéutica, la invención contempla el uso de un eutómero aislado.

II. Aplicaciones médicas

La invención encuentra aplicación en métodos para tratar una infección por *Clostridium difficile* y para tratar una
15 enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD). La CDAD puede seleccionarse entre: diarrea causada por *Clostridium difficile*, hinchazón causada por *Clostridium difficile*, síntomas tipo gripe causados por *Clostridium difficile*, fiebre causada por *Clostridium difficile*, pérdida de apetito causada por *Clostridium difficile*, dolor abdominal causado por *Clostridium difficile*, náuseas causadas por *Clostridium difficile*, deshidratación causada por *Clostridium difficile*, colitis causada por *Clostridium difficile* y colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium*
20 *difficile*.

(III) Posología

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por rutas orales o parenterales, incluyendo
25 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
30 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
35 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
40 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,
45 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
50 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.

55 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.

- 5 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.

(IV) Formulación

- 10 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.

- 20 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.

- 30 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.

- 35 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.

- 40 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.

- 45 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 saboríferos, 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 alginico, 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.

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.

5

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

20

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.

25

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

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, saboríferos y colorantes.

35

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 saboríferos y colorantes.

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

inyectables.

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.

55

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.

5

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

10

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.

15

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.

20

La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede mejorarse por un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes incluyen polisorbato 20, 60 y 80, tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente, dichos codisolventes se emplean a un nivel de aproximadamente el

25

0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso de una composición farmacéutica.

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).

30

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 saboríferos, 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

40

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.

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.

45

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 de la invención, en solitario o junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes,

50

agentes disgregantes, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saboríferos, 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 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. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con

55

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 mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5

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 o formulaciones en pulverización que contienen, además, del principio activo, dichos vehículos como se conocen en la técnica como apropiados.

10

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 apropiados.

15

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

20

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 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 algínico, 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 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.

30

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 tensioactivo farmacéuticamente aceptable, un agente de suspensión o agente emulsionante.

35

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 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 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.

45

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.

50

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 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.

10

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).

15

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.

20

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.

25

(V) Ejemplos

(i) Experimentación general

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.

30

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 o $\text{DMSO}-d_6$ (indicadas en ppm), usando cloroformo como el patrón de referencia (7,26 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 (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), td (triplete de dobletes), osc. (oscurecido), ap. (aparente). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en Hertzios (Hz).

35

La cromatografía en columna se realizó por cromatografía ultrarrápida (40-65 μm de gel de sílice) o usando un sistema de purificación automatizado (SP1TM Purification System de Biotage[®] o CombiFlash Companion de ISCO). Las reacciones en el microondas se realizaron en un Initiator 8TM (Biotage) o un Explorer 48 (CEM).

40

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

45

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,

Nº 2, enero de 2007] y Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Estándar Aprobado-Séptima Edición [M7-A7, Vol. 26, Nº 2, enero de 2006].

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

Se disolvió N⁴-Metilbifenil-3,3',4,4'-tetraamina (150 mg, 0,66 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió Oxone® (810 mg, 1,32 mmol) seguido de una solución de N-Boc-4-aminobenzaldehído (preparada de acuerdo con J. Med. Chem., 1992, 35, 4150 y J. Med. Chem., 2004, 47, 2411) 320 mg, 1,45 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió K₂CO₃ acuoso, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (3 x 100 ml). Este material en bruto se secó con succión, y se purificó por cromatografía en columna (75:25 de EtOAc-petróleo con respecto a EtOAc al 100 %). El material se purificó adicionalmente por recristalización en MeOH para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 20 %).

¹H RMN (DMSO): 12,81 (1 H, s a), 9,67 (2 H, d, J₆, 1), 8,15-8,05 (2 H, m), 7,96-7,89 (1,5 H, m), 7,86-7,77 (2,5 H, m), 7,73-7,49 (8 H, m), 3,91 (3 H, s) y 1,51 (18 H, s). Se preparó 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol de una manera similar, purificando por cristalización o cromatografía en columna cuando fue necesario:

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

Actividad del compuesto de la invención frente a *C. difficile*

La concentración inhibitoria mínima (MIC) frente a *Clostridium difficile* ATCC700057 y un aislado clínico (CI) de *Clostridium difficile* se resumen en la Tabla 2 (a continuación):

Tabla 2

Compuesto	MIC (ATCC700057)	MIC (CI)
2,2'-Di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	+++	+++

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

+++ = <1 µg/ml

++ = 1-16 µg/ml

+ = 17-64 µg/ml

- = >64 µg/ml

Actividad del compuesto de la invención frente a *C. perfringens*

La concentración inhibitoria mínima (MIC) frente a *Clostridium perfringens* ATCC13124 y un aislado clínico de *Clostridium perfringens* (CI) se resumen en la Tabla 3 (a continuación). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son como para la Tabla 2 (anterior).

Tabla 3

Compuesto	MIC (ATCC13124)	MIC (CI)
2,2'-Di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	-	-

Actividad del compuesto de la invención frente a *S. pneumoniae*

La concentración inhibitoria mínima (MIC) frente a *Streptococcus pneumoniae* ATCC49619 y una cepa de *Streptococcus pneumoniae* MDR (MDR) se resumen en la Tabla 4 (a continuación). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son como para la Tabla 2 (anterior).

Tabla 4

Compuesto número	MIC (ATCC49619)	MIC (MDR)
2,2'-Di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzofidimidazol	+++	+++

Actividad del compuesto de la invención frente a *S. aureus*

La concentración inhibitoria mínima (MIC) frente a *Staphylococcus aureus* ATCC29213 y una cepa de *Staphylococcus aureus* MDR (MDR) se resumen en la Tabla 5 (a continuación). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son como para la Tabla 2 (anterior).

Tabla 5

Compuesto	MIC (ATCC29213)	MIC (MDR)
2,2'-Di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	-	-

Actividad del compuesto de la invención frente a *E. faecium*

5

La concentración inhibitoria mínima (MIC) frente a *Enterococcus faecium* y una cepa de *Enterococcus faecium* MDR (MDR) se resumen en la Tabla 6 (a continuación). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son como para la Tabla 2 (anterior).

10

Tabla 6

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

Actividad del compuesto de la invención frente a *E. faecalis*

La concentración inhibitoria mínima (MIC) frente a una cepa resistente a la vancomicina de *Enterococcus faecalis* ATCC51299 (VR) se resume en la Tabla 7 (a continuación). Los símbolos usados para indicar los valores de MIC son como para la Tabla 2 (anterior).

15

Tabla 7

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

20 Especificidad del compuesto de la invención

El compuesto no mostró actividad significativa (MIC >64 µg/ml) frente a la bacteria facultativamente anaerobia Gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC25922). 2,2'-Di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol es altamente selectivo para *Clostridium difficile* con respecto a *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. Este compuesto tampoco mostró una actividad antibacteriana significativa frente a *Bacillus subtilis* o *Bacteroides fragilis*.

25

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

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol, o un N-óxido farmacéuticamente aceptable, sal, hidrato o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende un hidrato del compuesto 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Una composición que comprende un hidrato del compuesto 2,2'-di(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método para tratar una infección por *Clostridium difficile*.
- 15 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD).
6. La composición de la reivindicación 5, en la que dicha CDAD se selecciona entre: diarrea causada por *Clostridium difficile*, hinchazón causada por *Clostridium difficile*, síntomas tipo gripe causados por *Clostridium difficile*, fiebre causada por *Clostridium difficile*, pérdida del apetito causada por *Clostridium difficile*, color abdominal causado por *Clostridium difficile*, náuseas causadas por *Clostridium difficile*, deshidratación causada por *Clostridium difficile*, colitis causada por *Clostridium difficile* y colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*.
- 20