

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 298**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2012 E 12731853 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2721026**

54 Título: **Ésteres de fosfato de inhibidores de girasa y topoisomerasa**

30 Prioridad:

**20.06.2011 US 201161499144 P**

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

**06.07.2016**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(100.0%)**

**50 Northern Avenue  
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**BENNANI, YOUSSEF LAAFIRET;  
CHARIFSON, PAUL S.;  
GRILLOT, ANNE-LAURE;  
LETIRAN, ARNAUD y  
O'DOWD, HARDWIN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 576 298 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

Ésteres de fosfato de inhibidores de girasa y topoisomerasa

## 5 Antecedentes de la invención

10 Durante largo tiempo se reconoce la resistencia bacteriana a antibióticos, y en la actualidad se considera que es un grave problema de salud a nivel mundial. Como consecuencia de la resistencia, algunas infecciones bacterianas son difíciles de tratar con antibióticos o incluso intratables. Este problema ha llegado a ser especialmente grave con el reciente desarrollo de resistencia a múltiples fármacos de ciertas cepas de bacterias, tales como *Streptococcus pneumoniae* (SP), *Mycobacterium tuberculosis*, y *Enterococcus*. La aparición de enterococos resistentes a vancomicina fue particularmente alarmante debido a que la vancomicina ha sido anteriormente el único antibiótico eficaz para tratar esta infección, y se considera que para numerosas infecciones es el fármaco de "último recurso".  
15 Aunque muchas otras bacterias resistentes a fármacos no provocan enfermedades mortales, tales como enterococos, existe el temor de que los genes que inducen la resistencia se puedan extender a organismos más mortíferos tales como *Staphylococcus aureus*, donde la resistencia a metilicina ya se encuentra extendida (De Clerq, *et al.*, Current Opinion in Anti-infective Investigational Drugs, 1999, 1, 1; Levy, "The Challenge of Antibiotic Resistance", Scientific American, marzo, 1998).

20 Otra preocupación es la rapidez con la que se puede extender la resistencia a antibióticos. Por ejemplo, hasta la década de 1960 SP era universalmente sensible a la penicilina, y en 1987 solo un 0,02 % de las cepas de SP eran resistentes en los Estados Unidos. Sin embargo, en 1995 se informó que la resistencia de SP a la penicilina era de aproximadamente un siete por ciento y tan alta como un 30 % en algunas partes de Estados Unidos (Lewis, FDA Consumer magazine (septiembre, 1995); Gershman in The Medical Reporter, 1997).

25 En particular, los hospitales sirven como centros para la formación y transmisión de organismos resistentes a fármacos. Las infecciones que se producen en los hospitales, conocidas como infecciones nosocomiales, se están convirtiendo en un grave problema en aumento. De los dos millones de americanos infectados en los hospitales cada año, más de la mitad de estas infecciones resisten al menos un antibiótico. El Centro de Control de Enfermedades informó que en 1992, más de 13.000 pacientes de hospital murieron de infecciones bacterianas que eran resistentes al tratamiento de antibióticos (Lewis, "The Rise of Antibiotic-Resistant Infections", FDA Consumer magazine, septiembre de 1995).

35 Como resultado de la necesidad de combatir bacterias resistentes a fármacos y del fallo en aumento de los fármacos disponibles, se ha producido un interés resurgente en el descubrimiento de nuevos antibióticos. Una estrategia atractiva para desarrollar antibióticos es inhibir ADN girasa y/o topoisomerasa IV, enzimas bacterianas necesarias para la replicación del ADN y, por lo tanto, necesarias para el crecimiento y división de la célula bacteriana. La actividad de girasa y/o topoisomerasa IV también se asocian a sucesos en la transcripción, reparación y recombinación del ADN.

40 La girasa es una de las topoisomerasas, un grupo de enzimas que catalizan la interconversión de isómeros topológicos de ADN (véase en general, Kornberg y Baker, DNA Replication, 2ª Ed., capítulo 12, 1992, W. H. Freeman y Co.; Dřlica, Molecular Microbiology, 1992, 6, 425; Dřlica y Zhao, Microbiology and Molecular Biology Reviews, 1997, 61, pág. 377-392). La propia girasa controla el superenrollamiento del ADN y alivia la tensión topológica que se produce cuando las hebras del ADN de una cadena doble precursora se desenrollan durante el proceso de replicación. La girasa también cataliza la conversión del ADN de cadena doble circular cerrado relajado a una forma negativamente superhelicoidal a partir de la cual es más favorable la recombinación. El mecanismo de la reacción de superenrollamiento implica la envoltura de la girasa alrededor de una región del ADN, la ruptura de la doble hebra en esa región, el paso de una segunda región del ADN a través de la ruptura, y la recombinación de las hebras rotas. Tal mecanismo de escisión es característico de una topoisomerasa de tipo II. La reacción de superenrollamiento está impulsada por la unión de ATP a girasa. El ATP se hidroliza a continuación durante la reacción. Esta unión de ATP y posterior hidrólisis causa cambios conformacionales en la girasa unida a ADN que son necesarios para su actividad. También se ha descubierto que el nivel de superenrollamiento (o relajación) del ADN depende de la proporción ATP/ADP. En ausencia de ATP, la girasa solo es capaz de relajar el ADN superenrollado.

55 La ADN girasa bacteriana es un tetrámero proteico de 400 kilodalton que consiste en dos subunidades A (GyrA) y dos subunidades B (GyrB). La unión y la escisión del ADN se asocian a GyrA, mientras que ATP se une y se hidroliza mediante la proteína GyrB. GyrB consiste en un dominio amino terminal que tiene la actividad ATPasa, y un dominio carboxi terminal que interactúa con GyrA y ADN. Por el contrario, las topoisomerasas de tipo II eucariotas son homodímeros que pueden relajar superenrollamientos negativos y positivos, pero no pueden introducir superenrollamientos negativos. De forma ideal, un antibiótico basado en la inhibición de ADN girasa y/o topoisomerasa IV bacterianas sería selectivo para estas enzimas y sería relativamente inactivo frente a las topoisomerasas de tipo II eucariotas.

65 La topoisomerasa IV resuelve principalmente dímeros de cromosomas unidos en la conclusión de la replicación del ADN.

Los antibióticos de quinolona usados ampliamente inhiben la ADN girasa (GyrA) y/o topoisomerasa IV (ParC) bacterianas. Algunos ejemplos de las quinolonas incluyen los compuestos tempranos tales como ácido nalidíxico y ácido oxolínico, así como las fluoroquinolonas posteriores más potentes tales como norfloxacin, ciprofloxacino, y trovafloxacin. Estos compuestos se unen a GyrA y/o ParC y estabilizan el complejo escindido, inhibiendo de ese modo la función global de girasa, conduciendo a la muerte celular. Las fluoroquinolonas inhiben las subunidades catalíticas de girasa (GyrA) y/o topoisomerasa IV (ParC) (véase Drlica y Zhao, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1997, 61,377-392). Sin embargo, la resistencia a fármacos también se ha reconocido como un problema para esta clase de compuestos (WHO Report, "Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health", 1998). Con las quinolonas, como con otras clases de antibióticos, las bacterias expuestas a los compuestos más tempranos a menudo desarrollan rápidamente resistencia cruzada a los compuestos más potentes de la misma clase.

Las subunidades asociadas responsables de suministrar la energía necesaria para la rotación/reinicio catalítico de las enzimas a través de hidrólisis de ATP son GyrB (girasa) y ParE (topoisomerasa IV), respectivamente (véase, Champoux, J.J., *Annu. Rev. Biochem.*, 2001, 70, pp. 369-413). Los compuestos que fijan como diana estos mismos sitios de unión de ATP en las subunidades GyrB y ParE serían útiles para tratar diversas infecciones bacterianas (véase, Charifson *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, pág. 5243-5263).

Existen pocos inhibidores conocidos que se unan a GyrB. Algunos ejemplos incluyen las cumarinas, novobiocina y cumermicina A1, ciclotialidina, cinodina, y clerocidina. Se ha mostrado que las cumarinas se unen a GyrB con mucha fuerza. Por ejemplo, la novobiocina crea una red de enlaces de hidrógeno con la proteína y varios contactos hidrófobos. Aunque la novobiocina y el ATP no parecen unirse en el sitio de unión del ATP, existe una mínima superposición en la orientación de la unión de los dos compuestos. Las partes superpuestas son la unidad de azúcar de la novobiocina y la adenina del ATP (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 1997, 5, 102).

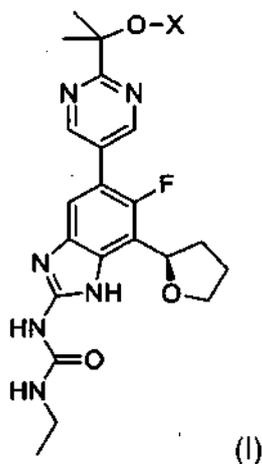
Para las bacterias resistentes a cumarinas, el punto de mutación más frecuente está en un resto de arginina superficial que se une al carbonilo del anillo de cumarina (Arg136 en GyrB de *E. coli*). Aunque las enzimas con esta mutación muestran un superenrollamiento y una actividad de ATPasa inferiores, también son menos sensibles a la inhibición por parte de fármacos de cumarina (Maxwell, *Mol. Microbiol.*, 1993, 9, 681).

A pesar de ser potentes inhibidores del superenrollamiento de girasa, las cumarinas no se han usado ampliamente como antibióticos. Generalmente no son adecuadas debido a su baja permeabilidad en bacterias, toxicidad en eucariotas, y baja solubilidad en agua (Maxwell, *Trends in Microbiology*, 1997, 5, 102). Sería deseable disponer de un nuevo inhibidor eficaz de GyrB y ParE que supere estas desventajas y, preferentemente, no dependa de la unión a la Arg136 para su actividad. Tal inhibidor sería un candidato atractivo a antibiótico, sin historia de problemas de resistencia que plagan otras clases de antibióticos.

Ya que la resistencia bacteriana a antibióticos se ha convertido en un importante problema de salud pública, existe la necesidad continuada de desarrollar nuevos y más potentes antibióticos. Más particularmente, existe la necesidad de antibióticos que representen una nueva clase de compuestos no usados anteriormente para tratar infecciones bacterianas. Los compuestos que fijan como diana los sitios de unión del ATP en las subunidades tanto GyrB (girasa) como ParE (topoisomerasa IV) serían útiles para tratar diversas infecciones bacterianas. Tales compuestos serían particularmente útiles en el tratamiento de infecciones nosocomiales en hospitales donde la formación y la transmisión de bacterias resistentes es cada vez más frecuente. Además, existe la necesidad de nuevos antibióticos que tengan un amplio espectro de actividad con propiedades toxicológicas ventajosas.

#### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones, útiles como inhibidores de girasa y/o topoisomerasa IV. Los inhibidores de girasa y/o topoisomerasa IV de la presente invención se pueden representar mediante la fórmula (I) o sales de los mismos:



5 en la que X es  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}-\text{R}^1$ , o  $-\text{PO}(\text{O}^-\text{M}^+)\text{O}-\text{R}^1$ ;  $\text{M}^+$  es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable;  $\text{R}^1$  es alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_{20}$ ), alqueniilo ( $\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ),  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , o  $\text{R}^2$ ; en el que dicho alquilo o alqueniilo está opcionalmente sustituido con  $\text{R}^2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$ , halógeno,  $-\text{CF}_3$ , o  $-\text{NO}_2$ ; cada  $\text{R}^2$  es independientemente un sistema de anillos alifático carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclicos contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, y  $\text{N}(\text{R}^9)$ ; y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{OH}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , y  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ); cada  $\text{R}^9$  es independientemente H o un grupo alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; y n es un número entero de 1 a 5. Los compuestos de fórmula (I) son profármacos de éster de fosfato del compuesto

10 (R)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)urea, que posee un amplio espectro de actividad antibacteriana y propiedades toxicológicas ventajosas.

15 Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un vehículo, adyuvante, o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un agente terapéutico adicional seleccionado entre un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, un inhibidor de lipooxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto antihiperproliferación vascular.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método de control, tratamiento o reducción del progreso, gravedad o efectos de una infección bacteriana en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización más, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método de control, tratamiento o reducción del progreso, gravedad o efectos de una infección bacteriana en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, un inhibidor de lipooxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto antihiperproliferación vascular, como parte de una forma de dosificación múltiple junto con dicho compuesto o como una forma de dosificación separada.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método de prevención, control, tratamiento o reducción del progreso, gravedad o efectos de una infección bacteriana en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Breve descripción de la figura

La Figura 1 es un gráfico elipsoide térmico de dos moléculas independientes de simetría del compuesto 23.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención son profármacos de su compuesto precursor, (R)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)urea. De ese modo, la actividad exhibida tras la administración del profármaco se debe principalmente a la presencia del compuesto precursor que resulta de la escisión del profármaco.

5 El término "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, después de administración y absorción, liberan el fármaco *in vivo* a través de algunos procesos metabólicos. En general, un profármaco posee menor actividad biológica que su fármaco precursor. Un profármaco también puede mejorar las propiedades físicas del fármaco precursor y/o también puede mejorar la eficacia global del fármaco, por ejemplo a través de la reducción de la toxicidad y los efectos indeseados de un fármaco mediante el control de su absorción, niveles en sangre, distribución metabólica y captación celular.

15 La expresión "compuesto precursor" o "fármaco precursor" se refiere a la entidad biológicamente activa que se libera a través de la acción enzimática de un proceso metabólico o catabólico, o a través de un proceso químico después de la administración del profármaco. El compuesto precursor también puede ser el material de partida para la preparación de su correspondiente profármaco.

20 Los cationes monovalentes definidos mediante M<sup>+</sup> incluyen amonio, iones de metal alcalino tales como iones sodio, litio y potasio, ion dicitclohexilamina, e ion N-metil-D-glucamina. También se incluyen cationes de aminoácidos tales como iones de arginina, lisina, ornitina, etc. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuro y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo tales como bromuro de bencilo y otros.

25 La expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir". A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de las demás.

30 El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto mayor, se refiere a un grupo hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado y que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir "(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)" significa de uno a veinte carbonos, "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" o "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa de uno a cuatro carbonos, etc.). El término "alqueno", usado solo o como parte de un resto mayor, se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir "(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)" significa de uno a veinte carbonos, "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" o "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa de uno a cuatro carbonos, etc.).

35 El término "halo" o "halógeno", por sí mismo o como parte de un sustituyente, se refiere un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

40 El término "carbociclo", como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo cíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, que tiene un punto individual de unión al resto de la molécula. La expresión "carbociclo de 5-6 miembros" se refiere a un grupo alquilo cíclico C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> que está completamente saturado o contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Algunos grupos "carbocíclicos de 5-6 miembros" adecuados incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclopentilmetilo, y similares.

45 El término "heterociclo", "heterocíclico", "heterocíclico", o la expresión "sistema de anillos alifático heterocíclico" se refieren a un anillo saturado o insaturado no aromático que contiene al menos un heteroátomo (por lo general de 1 a 4 heteroátomos) seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferentemente, estos grupos contienen 0-4 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de azufre y 0-2 átomos de oxígeno. Más preferentemente, estos grupos contienen 0-3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Algunos ejemplos de grupos heterociclo incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, y similares.

55 También se incluyen en el presente documento las formas marcadas isotópicamente de los compuestos de fórmula (I) en las que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, y flúor, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, y <sup>17</sup>O. Tales compuestos radiomarcados e isotópicamente estables son útiles, por ejemplo, como herramientas de investigación o diagnóstico o inhibidores de girasa y/o topoisomerasa IV con un perfil terapéutico mejorado. Las estructuras también incluyen formas zwitteriónicas de los compuestos o sales, cuando sea apropiado.

65 Diversas realizaciones de la invención incluyen los compuestos o sales de fórmula (I) que se exponen a continuación:

(1) compuestos en los que X es

- (a)  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}-\text{R}^1$ ; o  
 (b)  $-\text{PO}(\text{O}^-\text{M}^+)\text{O}-\text{R}^1$ ;

5

(2) compuestos en los que  $\text{M}^+$  es

- (a)  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , N-metil-D-glucamina, o  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ ; o  
 (b)  $\text{Na}^+$  o  $\text{NH}_4^+$ ;

10

(3) compuestos en los que  $\text{R}^1$  es

- (a) alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_{20}$ ), alqueno ( $\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ), o  $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , en la que n es un número entero 1, 2 o 3, morfolinoetilo, 4-etiltetrahydro-2H-pirano, piperidinietilo, piperazinietilo, o pirrolidinietilo;  
 (b) morfolinoetilo, 4-etiltetrahydro-2H-pirano, piperidinietilo, piperazinietilo, o pirrolidinietilo;  
 (c) alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_{20}$ ); o  
 (d)  $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , en la que n es un número entero 1, 2 o 3;

15

(4) hidrogenofosfato de  
 (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo;

20

(5) fosfato de amonio, (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo;

25

(6) hidrogenofosfato de  
 (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y hexadecilo;

(7) fosfato de amonio,  
 (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y hexadecilo; e

30

(8) hidrogenofosfato de  
 2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-((R)-tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-morfolinoetilo.

Se entiende que diversas realizaciones alternativas de los compuestos o sales de fórmula (I) se pueden seleccionar por requerimiento de una o más de las realizaciones alternativas enumeradas en los apartados (1) a (3) anteriores. Por ejemplo, se pueden obtener realizaciones adicionales de la invención por combinación de (1)(a) y (3)(a); (1)(a) y (3)(b); (1)(a) y (3)(c); (1)(a) y (3)(d); (1)(b), (2)(a), y (3)(a); (1)(b), (2)(a), y (3)(b); (1)(b), (2)(a), y (3)(c); (1)(b), (2)(a), y (3)(d); (1)(b), (2)(b), y (3)(a); (1)(b), (2)(b), y (3)(b); (1)(b), (2)(b), y (3)(c); (1)(b), (2)(b), y (3)(d); y similares.

Los profármacos de la presente invención se caracterizan por una solubilidad acuosa inesperadamente alta. Esta solubilidad facilita la administración de mayores dosis del fármaco, dando como resultado una mayor carga por dosificación unidad.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método de control, tratamiento o reducción del progreso, gravedad y efectos de una infección bacteriana en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un método de reducción o inhibición de la cantidad bacteriana en una muestra biológica. Este método comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye cultivos celulares y extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La expresión "muestra biológica" también incluye organismos vivos, en cuyo caso "poner en contacto un compuesto de la presente invención con una muestra biológica" es sinónimo de la expresión "administrar dicho compuesto o composición que comprende dicho compuesto a un mamífero".

Una realización comprende compuestos para su uso en un método que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un profármaco de éster de fosfato de (R)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)urea, que se define mediante la fórmula (I). Posteriormente se describen composiciones farmacéuticas útiles para tales métodos. Los inhibidores de girasa y/o topoisomerasa IV de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden formular en composiciones farmacéuticas para la administración a animales o seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas eficaces para tratar o prevenir una infección bacteriana que comprenden el

65

inhibidor de girasa y/o topoisomerasa IV en una cantidad suficiente para reducir de forma medible la cantidad bacteriana y un vehículo, adyuvante, o excipiente farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención. La expresión "reducir de forma medible la cantidad bacteriana", como se usa en el presente documento, significa un cambio medible en el número de bacterias entre una muestra que contiene dicho inhibidor y una muestra que contiene solo las bacterias.

Se conocen agentes que aumentan la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos. Por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.523.288, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.783.561 y el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.140.306 describe métodos de uso de proteína bactericida de aumento de permeabilidad (BPI) para aumentar la susceptibilidad a los antibióticos de bacterias gram positivas y gram negativas. Se han descrito agentes que aumentan la permeabilidad de la membrana externa de organismos bacterianos por Vaara, M. en *Microbiological Reviews* (1992) pp. 395-411, y se ha descrito la sensibilización de bacterias gram negativas por Tsubery, H., *et al.*, en *J. Med. Chem.* (2000) pp. 3085-3092.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método, como se ha descrito anteriormente, de control, tratamiento o reducción del progreso, gravedad o efectos de una infección bacteriana en un paciente, pero que comprende además la etapa de administrar a dicho paciente un agente que aumenta la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos.

De acuerdo con otra realización, los compuestos para su uso en los métodos de la presente invención son útiles para tratar pacientes en el campo veterinario que incluyen, pero no se limitan a, animales de zoológico, laboratorio, compañía humana, y granja incluyendo primates, roedores, reptiles y pájaros. Algunos ejemplos de dichos animales incluyen, pero no se limitan a, cobayas, hámsteres, jerbos, ratas, ratones, conejos, perros, gatos, caballos, cerdos, ovejas, vacas, cabras, ciervos, monos rhesus, monos, tamarindos, simios, babuinos, gorilas, chimpancés, orangutanes, gibones, avestruces, gallinas, pavos, patos, y gansos.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de reducir o inhibir la cantidad bacteriana de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium ulcerans*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* o estreptococos  $\beta$ -hemolíticos en una muestra biológica que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso en los métodos de la presente invención serán útiles generalmente para controlar infecciones bacterianas *in vivo*. Algunos ejemplos de organismos bacterianos que se pueden controlar mediante las composiciones los compuestos para su uso en los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes organismos: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativa, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium ulcerans*.

Por lo tanto, las composiciones y los compuestos para su uso en los métodos serán útiles para controlar, tratar o reducir el progreso, gravedad o efectos de infecciones nosocomiales o no nosocomiales. Algunos ejemplos de infecciones nosocomiales y no nosocomiales incluyen, pero no se limitan a, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones del oído, infecciones pleuropulmonares y bronquiales, infecciones del tracto urinario con complicaciones, infecciones del tracto urinario sin complicaciones, infecciones intraabdominales, infecciones cardiovasculares, una infección del torrente sanguíneo, sepsis, bacteriemia, infecciones del SNC, infecciones de la piel y el tejido blando, infecciones GI, infecciones óseas y de las articulaciones, infecciones genitales, infecciones oculares, o infecciones granulomatosas. Algunos ejemplos de infecciones bacterianas específicas incluyen, pero no se limitan a, infecciones de la piel y la estructura de la piel sin complicaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel con complicaciones (cSSSI), infecciones por catéteres, faringitis, sinusitis, otitis externa, otitis media, bronquitis, empiema, neumonía, neumonía adquirida en la comunidad (CAP), neumonía adquirida por hospitalización, neumonía bacteriana por hospitalización, infecciones de pie diabético, infecciones por enterococos resistentes a vancomicina, cistitis y pielonefritis, cálculos renales, prostatitis, peritonitis y otras infecciones interabdominales, peritonitis asociada a diálisis, abscesos viscerales, endocarditis, miocarditis, pericarditis, sepsis asociada a transfusiones, meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales, osteomielitis, artritis, úlceras genitales, uretritis, vaginitis, cervicitis, gingivitis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmítis, una infección en pacientes de fibrosis quística o una infección en pacientes neutropénicos febriles.

La expresión "infecciones no nosocomiales" también se refiere a infecciones adquiridas en la comunidad.

En una realización, las composiciones y los compuestos para su uso en los métodos serán útiles por lo tanto para

controlar, tratar o reducir el progreso, gravedad o efectos en neumonía adquirida en la comunidad (CAP), neumonía adquirida por hospitalización, neumonía bacteriana por hospitalización, bacteriemia, infecciones de pie diabético, infecciones por catéteres, infecciones de la piel y la estructura de la piel sin complicaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel con complicaciones (cSSSI), infecciones por enterococos resistentes a vancomicina u osteomielitis.

En otra realización, las composiciones y los compuestos para su uso en los métodos serán útiles por lo tanto para controlar, tratar o reducir el progreso, gravedad o efectos en infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones del oído, infecciones pleuropulmonares y bronquiales, infecciones del tracto urinario con complicaciones, infecciones del tracto urinario sin complicaciones, infecciones intraabdominales, infecciones cardiovasculares, una infección del torrente sanguíneo, sepsis, bacteriemia, infecciones del SNC, infecciones de la piel y el tejido blando, infecciones GI, infecciones óseas y de las articulaciones, infecciones genitales, infecciones oculares, o infecciones granulomatosas, infecciones de la piel y la estructura de la piel sin complicaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel con complicaciones (cSSSI), infecciones por catéteres, faringitis, sinusitis, otitis externa, otitis media, bronquitis, empiema, neumonía, neumonía adquirida en la comunidad (CAP), neumonía adquirida por hospitalización, neumonía bacteriana por hospitalización, infecciones de pie diabético, infecciones por enterococos resistentes a vancomicina, cistitis y pielonefritis, cálculos renales, prostatitis, peritonitis y otras infecciones interabdominales, peritonitis asociada a diálisis, abscesos viscerales, endocarditis, miocarditis, pericarditis, sepsis asociada a transfusiones, meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales, osteomielitis, artritis, úlceras genitales, uretritis, vaginitis, cervicitis, gingivitis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmítis, una infección en pacientes de fibrosis quística o una infección en pacientes neutropénicos febriles.

En otra realización, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativa, *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, o *Mycobacterium tuberculosis*.

En otra realización, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, o *Staphylococcus aureus*.

En otra realización, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de *E. coli*, *Moraxella catarrhalis*, o *Haemophilus influenzae*.

En otra realización, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de *Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium ulcerans*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis*.

En otra realización, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium ulcerans*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* o estreptococos  $\beta$ -hemolíticos.

En algunas realizaciones, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a fluoroquinolonas, *Staphylococcus aureus* con resistencia media a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos, *Streptococcus pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a linezolid, *Enterococcus faecalis* resistente a fluoroquinolonas, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecium* resistente a linezolid, *Enterococcus faecium* resistente a fluoroquinolonas, *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina, *Haemophilus influenzae* resistente a macrólidos, *Haemophilus influenzae* resistente a  $\beta$ -lactámicos, *Haemophilus influenzae* resistente a fluoroquinolonas, *Moraxella catarrhalis* resistente a  $\beta$ -lactámicos, *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a vancomicina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a fluoroquinolonas, *Mycoplasma pneumoniae* resistente a macrólidos, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniácida, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampina, estafilococo coagulasa negativa resistente a meticilina, estafilococo coagulasa negativa resistente a fluoroquinolonas, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con heterorresistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* heterorresistente a vancomicina, estafilococos resistentes a macrólidos-lincosamida-estreptogramina, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* resistente a  $\beta$ -lactámicos, *Streptococcus pneumoniae* resistente a cetólidos, *Streptococcus pyogenes* resistente a cetólidos, *Streptococcus pyogenes* resistente a macrólidos, *Staphylococcus epidermidis* resistente a vancomicina, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas, *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia a múltiples fármacos o *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas.

De acuerdo con otra realización, los estafilococos resistentes a meticilina se seleccionan entre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, o estafilococo coagulasa negativa resistente a meticilina.

5 En algunas realizaciones, una forma de un compuesto de fórmula (I) se usa para tratar MRSA adquirida en la comunidad (es decir, cMRSA).

10 En otras realizaciones, una forma de un compuesto de fórmula (I) se usa para tratar organismos resistentes a daptomicina que incluyen, pero no se limitan a, *Enterococcus faecium* resistente a daptomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a daptomicina.

15 De acuerdo con otra realización, los estafilococos resistentes a fluoroquinolonas se seleccionan entre *Staphylococcus aureus* resistentes a fluoroquinolonas, *Staphylococcus epidermidis* resistentes a fluoroquinolonas, o estafilococo coagulasa negativa resistente a fluoroquinolonas.

20 De acuerdo con otra realización, los estafilococos resistentes a glucopéptidos se seleccionan entre *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con heterorresistencia intermedia a vancomicina, o *Staphylococcus aureus* heterorresistente a vancomicina.

25 De acuerdo con otra realización, los estafilococos resistentes a macrólidos-lincosamida-estreptogramina es *Staphylococcus aureus* resistente a macrólidos-lincosamida-estreptogramina.

De acuerdo con otra realización, los enterococos resistentes a linezolid se seleccionan entre *Enterococcus faecalis* resistente a linezolid, o *Enterococcus faecium* resistente a linezolid.

De acuerdo con otra realización, los enterococos resistentes a glucopéptidos se seleccionan entre *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina o *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.

30 De acuerdo con otra realización, el *Enterococcus faecalis* resistente a  $\beta$ -lactámicos es *Enterococcus faecium* resistente a  $\beta$ -lactámicos.

35 De acuerdo con otra realización, los estreptococos resistentes a penicilina es *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina.

De acuerdo con otra realización, los estreptococos resistentes a macrólidos es *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos.

40 De acuerdo con otra realización, los estreptococos resistentes a cetólidos se seleccionan entre *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos y *Streptococcus pyogenes* resistente a cetólidos.

De acuerdo con otra realización, los estreptococos resistentes a fluoroquinolonas es *Streptococcus pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas.

45 De acuerdo con otra realización, el Haemophilus resistente a  $\beta$ -lactámicos es *Haemophilus influenzae* resistente a  $\beta$ -lactámicos.

50 De acuerdo con otra realización, el Haemophilus resistente a fluoroquinolonas es *Haemophilus influenzae* resistente a fluoroquinolonas.

De acuerdo con otra realización, el Haemophilus resistente a macrólidos es *Haemophilus influenzae* resistente a macrólidos.

55 De acuerdo con otra realización, el Mycoplasma resistente a macrólidos es *Mycoplasma pneumoniae* resistente a macrólidos.

De acuerdo con otra realización, el Mycobacterium resistente a isoniácida es *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniácida.

60 De acuerdo con otra realización, el Mycobacterium resistente a rifampina es *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampina.

65 De acuerdo con otra realización, la Moraxella resistente a  $\beta$ -lactámicos es *Moraxella catarrhalis* resistente a  $\beta$ -lactámicos.

De acuerdo con otra realización, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de los siguientes:

5 *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a fluoroquinolonas, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos, *Streptococcus pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a linezolid, *Enterococcus faecalis* resistente a fluoroquinolonas, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecium* resistente a linezolid, *Enterococcus faecium* resistente a fluoroquinolonas, *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina, *Haemophilus influenzae* resistente a macrólidos, *Haemophilus influenzae* resistente a  $\beta$ -lactámicos, *Haemophilus influenzae* resistente a fluoroquinolonas, *Moraxella catarrhalis* resistente a  $\beta$ -lactámicos, *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a vancomicina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a fluoroquinolonas, *Mycoplasma pneumoniae* resistente a macrólidos, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniácida, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampina, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluoroquinolonas o *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas.

15 De acuerdo con otra realización, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de los siguientes: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, estafilococo coagulasa negativa resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a fluoroquinolonas, *Staphylococcus epidermidis* resistente a fluoroquinolonas, estafilococo coagulasa negativa resistente a fluoroquinolonas, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopeptidos, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con heterorresistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* heterorresistente a vancomicina, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos, *Streptococcus pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas, *Streptococcus pyogenes* resistente a macrólidos, o *Haemophilus influenzae* resistente a  $\beta$ -lactámicos.

30 De acuerdo con otra realización, la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de los siguientes: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* con heterorresistencia intermedia a vancomicina, *Staphylococcus aureus* heterorresistente a vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniácida, o *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampina.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de sales de ácido adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son propiamente farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

45 Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio y potasio), de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y  $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$ . La presente invención también prevé la cuaternarización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos que se desvelan en el presente documento. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternarización.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden comprender opcionalmente un agente terapéutico adicional. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz, un inhibidor de lipooxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto antihiperproliferación vascular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo no tóxico que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo.

60 Algunos vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, copolímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno,

grasa de lana y sistemas de suministro de fármacos autoemulgentes (SEDDS) tales como alfa-tocoferol, succinato de polietilenglicol 1000, u otras matrices de suministro poliméricas similares.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere una cantidad eficaz en el tratamiento o mejora de una infección bacteriana en un paciente. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en la prevención o reducción sustancial de una infección bacteriana en un paciente.

10 Dependiendo de la afección, o patología, particular que se va a tratar o prevenir, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa afección, junto con los inhibidores de la presente invención. Tales agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, un inhibidor de lipooxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto antihiperproliferación vascular.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear de manera convencional para controlar niveles de infecciones bacterianas *in vivo* y para tratar enfermedades o reducir el progreso o la gravedad de los efectos que están mediados por las bacterias. Tales compuestos para su uso en métodos de tratamiento, sus niveles de dosificación y requisitos se pueden seleccionar por los expertos habituales en la materia a partir de métodos y técnicas disponibles.

20 Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede combinar con un adyuvante farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente que padece una afección o enfermedad bacteriana de una forma farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para disminuir la gravedad de esa infección o enfermedad.

25 Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en composiciones y métodos para tratar o proteger a los individuos frente a infecciones o enfermedades bacterianas durante períodos de tiempo prolongados. Los compuestos se pueden emplear en tales composiciones ya sea solos o junto con otros compuestos de la presente invención de una forma consistente con la utilización convencional de inhibidores enzimáticos en composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede combinar con adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrados en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a los individuos durante un período de tiempo prolongado frente a infecciones o enfermedades bacterianas.

35 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar profilácticamente para prevenir una infección bacteriana. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar antes, durante o después de un procedimiento dental o quirúrgico para prevenir infecciones oportunistas tales como las que se encuentran en endocarditis bacteriana. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar profilácticamente en procedimientos dentales que incluyen, pero no se limitan a, extracciones, procedimientos periodontales, ubicaciones de implantes dentales y cirugía de endodoncia. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear profilácticamente en procedimientos quirúrgicos que incluyen, pero no se limitan a, cirugía general, cirugía respiratoria (tonsilectomía/adenoidectomía), cirugía gastrointestinal (cirugía GI superior y opcional del intestino delgado, escleroterapia y dilatación esofágica, resecciones del intestino grueso, apendicectomía aguda), cirugía de traumatismos (cirugía abdominal penetrante), cirugía del tracto genitourinario (prostatectomía, dilatación uretral, cistoscopia, histerectomía vaginal o abdominal, cesárea), cirugía de trasplante (riñón, hígado, páncreas o trasplante de riñón), cirugía de cabeza y cuello (extirpaciones de piel, disecciones en el cuello, laringectomía, cirugías de cáncer de cabeza y cuello, fracturas mandibulares), cirugía ortopédica (reemplazo de articulación total, fracturas abiertas traumáticas), cirugía vascular (procedimientos vasculares periféricos), cirugía cardiorácica, cirugía de derivación coronaria, resección pulmonar y neurocirugía.

50 La expresión "prevenir una infección bacteriana", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa el uso profiláctico de un antibiótico, tal como un inhibidor de girasa y/o topoisomerasa IV de la presente invención, para prevenir una infección bacteriana. El tratamiento con un inhibidor de girasa y/o topoisomerasa IV se podría realizar profilácticamente para prevenir una infección causada por un organismo que es susceptible al inhibidor de girasa y/o topoisomerasa IV. Un conjunto general de afecciones en las que se podría considerar un tratamiento profiláctico es cuando un individuo es más vulnerable a la infección debido, por ejemplo, a inmunidad debilitada, cirugía, traumatismo, presencia de un dispositivo artificial en el cuerpo (temporal o permanente), un defecto anatómico, exposición a altos niveles de bacterias o posible exposición a un patógeno que causa enfermedad. Algunos ejemplos de factores que podrían conducir a inmunidad debilitada incluyen quimioterapia, terapia de radiación, diabetes, edad avanzada, infección por VIH, y trasplante. Un ejemplo de un defecto anatómico podría ser un defecto en una válvula del corazón que aumenta el riesgo de endocarditis bacteriana. Algunos ejemplos de dispositivos artificiales incluyen articulaciones artificiales, clavos quirúrgicos, catéteres, etc. Otro conjunto de situaciones en las que podría ser apropiado el uso profiláctico de un inhibidor de girasa y/o topoisomerasa IV sería prevenir la propagación de un patógeno entre individuos (directa o indirecta). Un ejemplo específico de uso profiláctico para prevenir la propagación de un patógeno es el uso de un inhibidor de girasa y/o topoisomerasa IV por individuos en una institución de cuidado de la salud (por ejemplo un hospital o enfermería).

65 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar conjuntamente con otros antibióticos para aumentar el

efecto de la terapia o la profilaxis frente a diversas infecciones bacterianas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran en terapias de combinación con otros agentes, se pueden administrar secuencialmente o concurrentemente al paciente. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas o profilácticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente terapéutico o profiláctico.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional, o agentes, es un antibiótico seleccionado entre una penicilina natural, una penicilina resistente a penicilinasas, una penicilina antipseudomonas, una aminopenicilina, una cefalosporina de primera generación, una cefalosporina de segunda generación, una cefalosporina de tercera generación, una cefalosporina de cuarta generación, un carbapenemo, una cefamicina, una quinolona, una fluoroquinolona, un aminoglucósido, un macrólido, un cetólido, una polimixina, una tetraciclina, un glucopéptido, una estreptogramina, una oxazolidinona, una rifamicina, o una sulfonamida.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional, o agentes, es un antibiótico seleccionado entre una penicilina, una cefalosporina, una quinolona, un aminoglucósido o una oxazolidinona.

En otras realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre una penicilina natural que incluye penicilina G benzatina, penicilina G y penicilina V, entre una penicilina resistente a penicilinasas que incluye cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina y oxacilina, entre una penicilina antipseudomonas que incluye carbenicilina, mezlocilina, piperacilina, piperacilina/tazobactam, ticarcilina y ticarcilina/clavulanato, entre una aminopenicilina que incluye amoxicilina, ampicilina y ampicilina/sulbactam, entre una cefalosporina de primera generación que incluye cefazolina, cefadroxilo, cefalexina y cefadrina, entre una cefalosporina de segunda generación que incluye cefaclor, cefaclor-CD, cefamandol, cefonacid, cefprozilo, loracarbef y cefuroxima, entre una cefalosporina de tercera generación que incluye cefdinir, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibutén, ceftizoxima y ceftriaxona, entre una cefalosporina de cuarta generación que incluye cefepima, ceftarolina y ceftobiprol, entre una cefamicina que incluye cefotetán y cefoxitina, entre un carbapenemo que incluye doripenem, imipenem y meropenem, entre un monobactamo que incluye aztreonam, entre una quinolona que incluye cinoxacina, ácido nalidíxico, ácido oxolínico y ácido pipemódico, entre una fluoroquinolona que incluye besifloxacin, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y esparfloxacino, entre un aminoglucósido que incluye amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, espectinomina, estreptomina y tobramicina, entre un macrólido que incluye azitromicina, claritromicina y eritromicina, entre un cetólido que incluye telitromicina, entre una tetraciclina que incluye clortetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, minociclina y tetraciclina, entre un glucopéptido que incluye oritavancina, dalbavancina, telavancina, teicoplanina y vancomicina, entre una estreptogramina que incluye dalfopristina/quinupristina, entre una oxazolidinona linezolid, entre una rifamicina que incluye rifabutina y rifampina y entre otros antibióticos que incluyen bactitracina, colistina, tigacilo, daptomicina, cloranfenicol, clindamicina, isoniácida, metronidazol, mupirocina, polimixina B, pirazinamida, trimetoprima/sulfametoxazol y sulfisoxazol.

En otras realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre una penicilina natural que incluye penicilina G, entre una penicilina resistente a penicilinasas que incluye nafcilina y oxacilina, entre una penicilina antipseudomonas que incluye piperacilina/tazobactam, entre una aminopenicilina que incluye amoxicilina, entre una cefalosporina de primera generación que incluye cefalexina, entre una cefalosporina de segunda generación que incluye cefaclor, cefaclor-CD y cefuroxima, entre una cefalosporina de tercera generación que incluye ceftazidima y ceftriaxona, entre una cefalosporina de cuarta generación que incluye cefepima, entre un carbapenemo que incluye imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, panipenem y biapenem, entre una fluoroquinolona que incluye ciprofloxacino, gatifloxacino, levofloxacino y moxifloxacino, entre un aminoglucósido que incluye tobramicina, entre un macrólido que incluye azitromicina y claritromicina, entre una tetraciclina que incluye doxiciclina, entre un glucopéptido que incluye vancomicina, entre una rifamicina que incluye rifampina y entre otros antibióticos que incluyen isoniácida, pirazinamida, tigacilo, daptomicina o trimetoprima/sulfametoxazol.

En algunas realizaciones, se puede administrar una forma sólida de un compuesto de fórmula (I), para el tratamiento de la infección gram positiva. En algunas realizaciones, la composición es un sólido, líquido (por ejemplo, una suspensión), o una composición iv (por ejemplo, una forma de un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un líquido y se administra iv). En algunas realizaciones, la composición que incluye un compuesto de fórmula (I), se administra en combinación con un agente antibiótico adicional, por ejemplo, una penicilina natural, una penicilina resistente a penicilinasas, una penicilina antipseudomonas, una aminopenicilina, una cefalosporina de primera generación, una cefalosporina de segunda generación, una cefalosporina de tercera generación, una cefalosporina de cuarta generación, un carbapenemo, una cefamicina, una quinolona, una fluoroquinolona, un aminoglucósido, un macrólido, un cetólido, una polimixina, una tetraciclina, un glucopéptido, una estreptogramina, una oxazolidinona, una rifamicina, o una sulfonamida. En algunas realizaciones, la composición que incluye una forma sólida de un compuesto de fórmula (I) se administra por vía oral, y el agente antibiótico adicional, por ejemplo, una penicilina natural, una penicilina resistente a penicilinasas, una penicilina antipseudomonas, una aminopenicilina, una cefalosporina de primera generación, una cefalosporina de segunda generación, una cefalosporina de tercera generación, una cefalosporina de cuarta generación, un carbapenemo, una cefamicina, una quinolona, una fluoroquinolona, un aminoglucósido, un macrólido, un cetólido, una polimixina, una tetraciclina, un glucopéptido, una estreptogramina, una oxazolidinona, una rifamicina, o una sulfonamida se administra iv.

En algunas realizaciones, se puede administrar una forma sólida de un compuesto de fórmula (I), para el tratamiento de una infección gram negativa. En algunas realizaciones, la composición es un sólido, líquido (por ejemplo, una suspensión), o una composición iv (por ejemplo, una forma de un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un líquido y se administra iv). En algunas realizaciones, la composición que incluye un compuesto de fórmula (I), se administra en combinación con un agente antibiótico adicional, seleccionado entre una penicilina natural, una penicilina resistente a penicilinas, una penicilina antipseudomonas, una aminopenicilina, una cefalosporina de primera generación, una cefalosporina de segunda generación, una cefalosporina de tercera generación, una cefalosporina de cuarta generación, un carbapenemo, una cefamicina, un monobactamo, una quinolona, una fluoroquinolona, un aminoglucósido, un macrólido, un cetólido, una polimixina, una tetraciclina o una sulfonamida. En algunas realizaciones, la composición que incluye una forma sólida de un compuesto de fórmula (I) se administra por vía oral, y el agente antibiótico adicional, por ejemplo, una penicilina natural, una penicilina resistente a penicilinas, una penicilina antipseudomonas, una aminopenicilina, una cefalosporina de primera generación, una cefalosporina de segunda generación, una cefalosporina de tercera generación, una cefalosporina de cuarta generación, un carbapenemo, una cefamicina, un monobactamo, una quinolona, una fluoroquinolona, un aminoglucósido, un macrólido, un cetólido, una polimixina, una tetraciclina o una sulfonamida se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se administra iv.

Los agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, de la composición que contiene inhibidor. Alternativamente, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con el inhibidor en una sola composición.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través de un depósito implantado. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier excipientes, adyuvante o vehículo convencional no tóxico farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, algunos aceites no volátiles, estériles se emplean de forma convencional como un medio disolvente o de suspensión. Para esta finalidad, se puede usar cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Algunos ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de agentes inyectables, al igual que los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tales como los que se describen en la Pharmacopeia Helvetica, o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, algunos vehículos que se usa normalmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se añaden algunos agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y soluciones acuosas y propilenglicol se administran por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulgentes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se difundirá en el recto para liberar los componentes activos. Algunos materiales de este tipo incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica se debería formular con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Algunos vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o

disuelto en un vehículo. Algunos vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden aplicar por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. En la presente invención también se incluyen parches transdérmicos administrados por vía tópica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por aerosol o inhalación nasal. Las composiciones de este tipo se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

De acuerdo con otra realización, los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, de forma quirúrgica), tal como con un dispositivo implantable o permanente. Un dispositivo implantable o permanente se puede diseñar para que permanezca de forma permanente o temporal en un sujeto. Algunos ejemplos de dispositivos implantables y permanentes incluyen, pero no se limitan a, lentes de contacto, catéteres de venas centrales y conectores sin aguja, tubos endotraqueales, dispositivos intrauterinos, válvulas cardíacas mecánicas, marcapasos, catéteres de diálisis peritoneal, prótesis articulares, tales como sustituciones de cadera y rodilla, tubos de timpanostomía, catéteres urinarios, prótesis de voz, endoprótesis vasculares, bombas de administración, filtros vasculares y composiciones de liberación controlada implantables. Algunas biopelículas pueden ser perjudiciales para la salud de los pacientes con un dispositivo médico implantable o permanente porque introducen un sustrato artificial en el organismo y pueden causar infecciones persistentes. De ese modo, al proporcionar los compuestos de fórmula (I) en o sobre el dispositivo implantable o permanente se puede prevenir o reducir la producción de una biopelícula. Además, los dispositivos implantables o permanentes se pueden usar como un depósito o reservorio de compuestos de fórmula (I). Cualquier dispositivo implantable o permanente se puede usar para administrar compuestos de fórmula (I) con la condición de que a) el dispositivo, compuestos de fórmula (I) y cualquier composición farmacéutica que incluya los compuestos de fórmula (I) sean biocompatibles, y b) que el dispositivo pueda administrar o liberar una cantidad eficaz de compuestos de fórmula (I) para conferir un efecto terapéutico en el paciente tratado.

La administración de agentes terapéuticos a través de dispositivos implantables o permanentes se conoce en la técnica. Véase por ejemplo, "Recent Developments in Coated Stents" de Hofma *et al.* publicado en Current Interventional Cardiology Reports 2001, 3: 28-36. Otras descripciones de dispositivos implantables se pueden encontrar en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.569.195 y 6.322.847; y en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos con números 2004/0044405, 2004/0018228, 2003/0229390, 2003/0225450, 2003/0216699 y 2003/0204168.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable es una endoprótesis vascular. En una realización específica, una endoprótesis vascular puede incluir cables de malla entrelazados. Cada cable puede incluir cables de metal para soporte estructural y cables poliméricos para administrar el agente terapéutico. El alambre polimérico se puede dosificar mediante inmersión del polímero en una solución de agente terapéutico. Alternativamente, el agente terapéutico se puede embeber en el cable polimérico durante la formación del cable a partir de soluciones precursoras poliméricas.

En otras realizaciones, los dispositivos implantables o permanentes, se pueden revestir con revestimientos poliméricos que incluyen el agente terapéutico. El revestimiento polimérico se puede diseñar para controlar la tasa de liberación del agente terapéutico. La liberación controlada de agentes terapéuticos puede utilizar diversas tecnologías. Se conocen algunos dispositivos que tienen una capa monolítica o revestimiento que incorpora una solución heterogénea y/o dispersión de un agente activo en una sustancia polimérica, en los que la difusión del agente es limitante de la tasa, ya que el agente se difunde a través del polímero a la superficie de contacto de polímero-fluido y se libera en el fluido circundante. En algunos dispositivos, una sustancia soluble también se disuelve o dispersa en el material polimérico, de modo que algunos poros o canales adicionales permanecen después de la disolución del material. Por lo general, un dispositivo de matriz también está limitado por la difusión, pero con los canales u otra geometría interna del dispositivo también desempeñando un papel en la liberación del agente al fluido. Los canales pueden ser canales preexistentes o canales dejados atrás por el agente liberado u otras sustancias solubles.

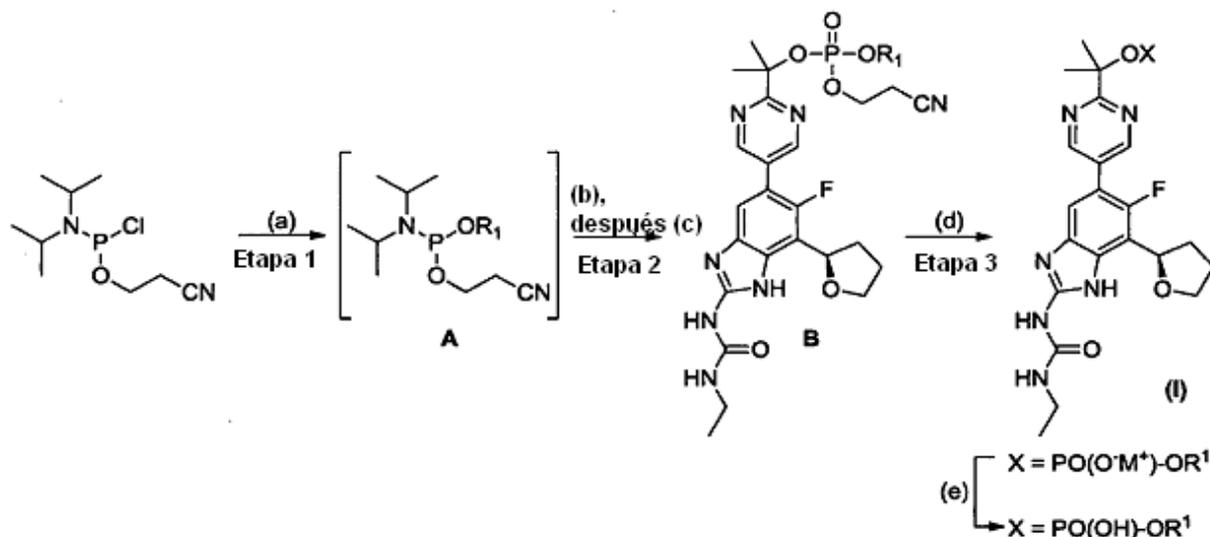
Por lo general, los dispositivos erosionables o degradables tienen el agente activo físicamente inmovilizado en el polímero. El agente activo se puede disolver y/o dispersar por todo el material polimérico. Los materiales poliméricos a menudo se degradan de forma hidrolítica con el tiempo a través de hidrólisis de enlaces lábiles, lo que permite que el polímero se erosione en el líquido, liberando el agente activo en el fluido. Por lo general, los polímeros hidrófilos tienen una tasa de erosión más rápida con respecto a los polímeros hidrófobos. Se cree que algunos polímeros hidrófobos tienen una difusión del agente activo casi puramente superficial, que tiene erosión desde la superficie hacia el interior. Se cree que algunos polímeros hidrófilos permiten que el agua penetre en la superficie del polímero, permitiendo la hidrólisis de enlaces lábiles por debajo de la superficie, lo que puede conducir a erosión homogénea o en volumen del polímero.

El revestimiento del dispositivo implantable o permanente puede incluir una mezcla de polímeros, cada uno de los

- 5 cuales con una tasa de liberación de agente terapéutico diferente. Por ejemplo, el revestimiento puede incluir un copolímero de ácido poliláctico/óxido de polietileno (PLA-PEO) y un copolímero de ácido poliláctico/policaprolactona (PLA-PCL). El copolímero de ácido poliláctico/óxido de polietileno (PLA-PEO) puede presentar una tasa de liberación del agente terapéutico más elevada con respecto al copolímero de ácido poliláctico/policaprolactona (PLA-PCL). Las cantidades relativas y tasas de dosificación de agente terapéutico administrado en el tiempo se pueden controlar mediante el control de las cantidades relativas de los polímeros de liberación más rápida con respecto a los polímeros de liberación más lenta. Para tasas de liberación inicial más elevadas, la proporción de polímero de liberación más rápida se puede aumentar con respecto a la del polímero de liberación más lenta. Si se desea que la mayor parte de la dosificación se libere durante un período de tiempo prolongado, la mayor parte del polímero puede ser el polímero de liberación más lenta. El dispositivo se puede revestir mediante pulverización del dispositivo con una solución o dispersión de polímero, agente activo, y disolvente. El disolvente se puede evaporar, dejando un revestimiento de polímero y agente activo. El agente activo se puede disolver y/o dispersar en el polímero. En algunas realizaciones, los copolímeros se pueden extruir sobre el dispositivo.
- 10
- 15 Los niveles de dosificación entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente entre 0,5 y aproximadamente 75 mg/kg e peso corporal al día y lo más preferentemente entre aproximadamente 1 y 50 mg/kg e peso corporal al día del compuesto de principio activo son útiles en una monoterapia para la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas.
- 20 Por lo general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 a 5 veces al día o alternativamente, en forma de una infusión continua. Alternativamente, las composiciones de la presente invención se pueden administrar en una forma pulsátil. Una administración de este tipo se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración en particular. Una preparación habitual contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % del compuesto activo (p/p). Preferentemente, tales preparaciones contienen de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % del compuesto activo.
- 25
- 30 Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente un 10 % y un 80 % de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia.
- 35 Después de mejorar la afección de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente invención, si fuera necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, se puede reducir, como una función de los síntomas, hasta un nivel en el que se retenga la mejora de la afección y cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, el tratamiento debería parar. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo después de cualquier síntoma de recaída o enfermedad.
- 40
- 45 Como observará el experto en la materia, pueden ser necesarias dosis inferiores o superiores a las mencionadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y transcurso de la enfermedad, y la disposición del paciente a la enfermedad y el criterio del médico que trata.
- 50 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para el tratamiento con la prevención de una infección bacteriana, o patología, que comprende la etapa de administrar a un paciente cualquier compuesto, composición farmacéutica o combinación descritos en el presente documento. El término "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere al un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano.
- 55 Los compuestos de la presente invención también son útiles como reactivos disponibles en el mercado que se unen de forma eficaz a las enzimas girasa B y/o topoisomerasa IV. Como reactivos disponibles en el mercado, los compuestos de la presente invención, y sus derivados, se pueden usar para bloquear la actividad de las girasa B y/o topoisomerasa IV en ensayos bioquímicos o celulares para las girasa B y/o topoisomerasa IV bacteriana o sus homólogos o se pueden derivatizar para unirse a una resina estable como un sustrato adherido para aplicaciones de cromatografía por afinidad. Estos y otros usos que caracterizan a los inhibidores de girasa B y/o topoisomerasa IV disponibles en el mercado serán evidentes para los expertos habituales en la materia.
- 60
- 65 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en primer lugar sintetizando (R)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)urea (Compuesto 23 que sigue a continuación) de acuerdo con métodos generales conocidos por los expertos habituales en la materia para compuestos análogos, como se enseña en el documento de Patente de Estados Unidos n.º RE40245 E; documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.495.014 B2; documento de Patente de Estados Unidos n.º

7.569.591 B2; documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.582.641 B2; documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.618.974 B2; y documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.727.992 B2. Los detalles de las condiciones usadas para preparar los compuestos de la presente invención se exponen adicionalmente en los Ejemplos. La (R)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)urea 23 se puede convertir a continuación en los profármacos de fosfato o sal de fosfato de acuerdo con el Esquema 1 que sigue a continuación.

**Esquema 1**



10 Reactivos y condiciones: (a) R<sup>1</sup>OH, DIPEA, 23 °C, DCM; (b) 23, tetrazol, MeCN, DMF, 23 °C; (c) mCPBA, 0-23 °C, DMF; (d) M<sup>+</sup>OH<sup>-</sup> ac; (e) H<sup>+</sup> ac.

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir del compuesto 23 como se muestra en el Esquema 1. En la Etapa 1, el 3-((cloro(diisopropilamino)fosfino)oxi)propanonitrilo se trata con un alcohol (R<sup>1</sup>OH) en presencia de diisopropiletilamina (DIPEA) para proporcionar un fosforamidito A reactiva *in situ*. En la Etapa 2, el compuesto 23 se trata con el fosforamidito A y tetrazol, seguido de ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA), para proporcionar un fosfato de cianoetilo B. En la Etapa 3, el fosfato de cianoetilo B se trata con M<sup>+</sup>OH<sup>-</sup> acuoso para proporcionar la forma aniónica del compuesto de fórmula (I) (X = PO(O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>)-OR<sup>1</sup>). La forma de ácido libre del compuesto de fórmula (I) (X = PO(OH)-OR<sup>1</sup>) se puede obtener por tratamiento de la forma aniónica con ácido acuoso.

20 Para que la presente invención se puede entender más completamente, se establecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solamente para fines de ilustración y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención en modo alguno.

25 Las siguientes definiciones describen términos y abreviaturas usados en el presente documento:

|                                 |                               |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Ac                              | acetilo                       |
| Bu                              | butilo                        |
| Et                              | etilo                         |
| Ph                              | fenilo                        |
| Me                              | metilo                        |
| THF                             | tetrahidrofurano              |
| DCM                             | diclorometano                 |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | diclorometano                 |
| EtOAc                           | acetato de etilo              |
| CH <sub>3</sub> CN              | acetónitrilo                  |
| EtOH                            | etanol                        |
| Et <sub>2</sub> O               | éter dietílico                |
| MeOH                            | metanol                       |
| MTBE                            | metil <i>terc</i> -butil éter |
| DMF                             | <i>N,N</i> -dimetilformamida  |
| DMA                             | <i>N,N</i> -dimetilacetamida  |
| DMSO                            | dimetilsulfóxido              |
| HOAc                            | ácido acético                 |

|   |   |
|---|---|
| TEA   | triethylamina                                 |
| TFA   | ácido trifluoroacético                        |
| TFAA  | anhídrido trifluoroacético                    |
| Et <sub>3</sub> N                             | triethylamina                                 |
| DIPEA   | diisopropyletilamina                          |
| DIEA  | diisopropyletilamina                          |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                | carbonato potásico                            |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>               | carbonato sódico                              |
| Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | tiosulfato sódico                             |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>               | carbonato de cesio                            |
| NaHCO <sub>3</sub>                            | bicarbonato sódico                            |
| NaOH  | hidróxido sódico                              |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>               | sulfato sódico                                |
| MgSO <sub>4</sub>                             | sulfato de magnesio                           |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>                | fosfato potásico                              |
| NH <sub>4</sub> Cl                            | cloruro amónico                               |
| LC/MS   | cromatografía líquida/espectros de masas      |
| GCMS  | cromatografía de gases espectros de masas     |
| HPLC  | cromatografía líquida de alto rendimiento     |
| GC  | cromatografía de gases                        |
| LC  | cromatografía líquida                         |
| IC  | cromatografía iónica                          |
| IM  | intramuscular                                 |
| CFU/cfu                                       | unidades formadoras de colonias               |
| MIC   | concentración inhibitoria mínima              |
| hr o h  | horas   |
| atm   | atmósferas                                    |
| ta o TA                                       | temperatura ambiente                          |
| TLC   | cromatografía de capa fina                    |
| HCl   | ácido clorhídrico                             |
| H <sub>2</sub> O                              | agua  |
| EtNCO   | isocianato de etilo                           |
| Pd/C  | paladio sobre carbono                         |
| NaOAc   | acetato sódico                                |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                | ácido sulfúrico                               |
| N <sub>2</sub>                                | gas nitrógeno                                 |
| H <sub>2</sub>                                | gas hidrógeno                                 |
| n-BuLi  | n-butil litio                                 |
| DI  | desionizado                                   |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>                          | acetato de paladio(II)                        |
| PPh <sub>3</sub>                              | trifenilfosfina                               |
| i-PrOH  | alcohol isopropílico                          |
| NBS   | N-bromosuccinimida                            |
| Pd[(Ph <sub>3</sub> )P] <sub>4</sub>          | tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)          |
| PTFE  | politetrafluoroetileno                        |
| rpm   | revoluciones por minuto                       |
| SM  | material de partida                           |
| Equiv.  | equivalentes                                  |
| RMN <sup>1</sup> H                            | resonancia magnética nuclear de protón        |
| mCPBA   | ácido meta-cloroperoxibenzoico                |
| ac  | acuoso  |
| Boc <sub>2</sub> O                            | dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo        |
| DMAP  | N,N-dimetilaminopiridina                      |
| ml  | mililitros                                    |
| mol   | moles   |
| g   | gramos  |
| LCMS  | cromatografía líquida-espectrometría de masas |
| MHz   | megahercio                                    |
| CDCl <sub>3</sub>                             | deuteriocloroformo                            |
| NEt <sub>3</sub>                              | triethylamina                                 |
| mmol  | milimoles                                     |
| kPa   | Kilopascales                                  |
| i-PrOH  | alcohol isopropílico                          |
| ppm   | partes por millón                             |
| NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>               | nitrato de amonio                             |
| Hz  | hercio  |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> | [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (N) |
| l                       | litros  |
| MeOD                    | deutero-metanol                                       |
| CD <sub>3</sub> OD      | deutero-metanol                                       |
| ee                      | exceso enantiomérico                                  |
| min                     | minutos   |
| MeCN                    | acetonitrilo  |
| mg                      | miligramos  |
| μl                      | microlitros   |
| MPLC                    | cromatografía líquida de presión media                |
| ESMS                    | espectrometría de masas con electronebulización       |
| OBD                     | densidad óptima del lecho                             |
| NH <sub>4</sub> OH      | hidroxilo amónico                                     |
| M                       | molar   |
| ATP                     | trifosfato de adenosina                               |
| ADP                     | difosfato de adenosina                                |
| NADH                    | nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida)    |
| NAD <sup>+</sup>        | nicotinamida adenina di nucleótido (forma oxidada)    |
| TRIS                    | tris(hidroximetil)aminometano                         |
| mM                      | milimolar   |
| MgCl <sub>2</sub>       | cloruro de magnesio                                   |
| KCl                     | cloruro potásico                                      |
| μM                      | micromolar  |
| DTT                     | ditiotreitól  |
| nM                      | nanomolar   |
| K <sub>i</sub>          | constante de disociación                              |
| μg                      | microgramos   |
| BSA                     | albúmina de suero bovino                              |
| LDH                     | lactato deshidrogenasa                                |
| PVDF                    | fluoruro de polivinilideno                            |
| AcN                     | acetonitrilo  |

#### PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

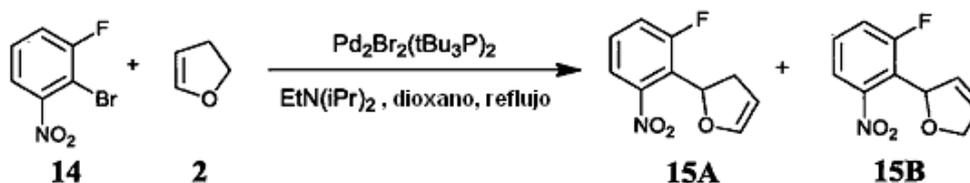
5 Análisis Elemental. El análisis elemental se realizó por separado para carbono, hidrógeno, y nitrógeno (CHN); flúor (F); y fósforo (P). Los porcentajes de CHN se determinaron mediante análisis de combustión usando un Analizador Elemental Perkin-Elmer 2400. Los porcentajes de F se determinaron mediante la técnica de electrodo específico de iones. Los porcentajes de P se determinaron mediante espectrometría de plasma acoplado inductivamente usando un espectrómetro Optima ICP de Perkin-Elmer.

#### 10 PARTE I: SÍNTESIS DEL COMPUESTO INTERMEDIO 23

En los procedimientos experimentales que siguen a continuación se proporciona un método de síntesis para preparar el compuesto 23 a partir de material disponible en el mercado. El compuesto 23 es un compuesto intermedio usado en la síntesis de los ésteres de fosfato de fórmula (I).

#### 15 Preparación 1

Preparación de 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-2,3-dihidrofurano (15A) y 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-2,5-dihidrofurano (15B).

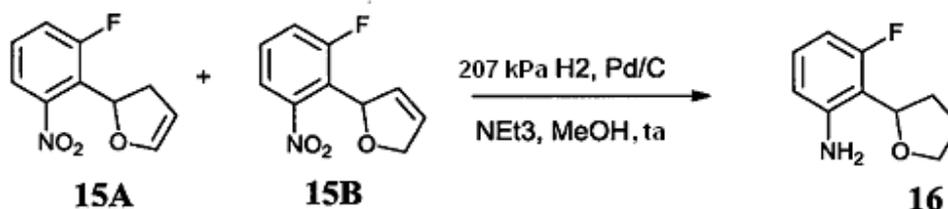


25 2-Bromo-1-fluoro-3-nitro-benceno (14) (200,3 g, 98 %, 892,3 mmol, Bosche F6657), 1,4-dioxano (981,5 ml, Sigma-Aldrich 360481), y 2,3-dihidrofurano (2) (341,1 ml, 99 %, 4,462 mol, Aldrich 200018) se cargaron en un matraz de reacción, seguido de N,N-diisopropiletilamina (155,4 ml, 892,3 mmol, Sigma-Aldrich 550043) y dímero de bromo(tri-terc-butyl-fosfina)paladio (I) (6,936 g, 8,923 mmol, Johnson Matthey C4099). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h (HPLC presentaba un consumo de un 98 % de bromuro de arilo de partida). Se dejó enfriar, el precipitado se retiró por filtración, se aclaró con EtOAc, y el filtrado se concentró al vacío hasta un aceite semisólido de color marrón rojizo oscuro. Este se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se eluyó a través de un lecho de sílice con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se concentró al vacío dando una mezcla de 15A y 15B en forma de un aceite de color ámbar oscuro (291,3 g). El producto en bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. El producto principal era 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-2,3-dihidrofurano (15A) (96 %): LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 210,23 (3,13 min); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (dt, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 9,7, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 4,9, 2,4 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 5,06 (c, J = 2,4 Hz, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 1H) ppm. El producto secundario era 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-2,5-dihidrofurano (15B) (4 %): GCMS (columna Agilent HP-5MS de 30 m x 250 μm x 0,25 μm calentando a 60 °C durante 2 min a 300 °C aproximadamente 15 min con un caudal de 1 ml/min) M + 1: 210 (11,95 min). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,21 - 6,15 (m, 1H), 6,11 - 6,06 (m, 1H), 5,97 - 5,91 (m, 1H), 4,89 - 4,73 (m, 2H) ppm.

### Preparación 2

Preparación de 3-fluoro-2-tetrahidrofuran-2-il-anilina (16).



Se colocó paladio al 5 % sobre carbono (37,3 g, húmedo en un 50 %, 8,76 mmol, Aldrich 330116) en un frasco Parr en atmósfera de nitrógeno, seguido de MeOH (70 ml, JT-Baker 909333). Se añadió la mezcla en bruto de 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-2,3-dihidrofurano y 2-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-2,5-dihidrofurano (15A y 15B) (186,6 g, 892,1 mmol) disuelta en MeOH (117 ml), seguido de NEt<sub>3</sub> (124,3 ml, 892,1 mmol, Sigma-Aldrich 471283). El recipiente se colocó en un agitador Parr y se saturó con H<sub>2</sub>. Después de añadir 310 kPa de H<sub>2</sub>, la mezcla de reacción se agitó hasta que se completó el consumo del material de partida (HPLC y LCMS mostraban una reacción completa). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite™ y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró en un rotavapor dando un aceite de color marrón, que se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se lavó con agua (2 x). La fase de éter se extrajo con HCl 1 N acuoso (5 x 250 ml), que se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x) y a continuación se basificó con NaOH 6 N acuoso a pH 12-14. La fase acuosa básica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x), y el extracto orgánico combinado se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se filtró a través de una capa de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a EtOAc al 25 % / hexano. El compuesto filtrado deseado se concentró a presión reducida dando 16 en forma de aceite de color marrón claro (121,8 g, pureza de un 84 % por GCMS más RMN). GCMS (columna Agilent HP-5MS de 30 m x 250 μm x 0,25 μm calentando a 60 °C durante 2 min a 300 °C aproximadamente 15 min con un caudal de 1 ml/min) M + 1: 182,0 (11,44 min). LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 182,10 (2,61 min). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (td, J = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 6,43 - 6,35 (m, 2H), 5,21 - 5,13 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 2,23 - 2,00 (m, 4H) ppm. Las cosechas adicionales se obtuvieron como sigue a continuación: la fase de éter combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó y se concentró a presión reducida. El aceite se destiló al vacío (aprox. 2 kPa) recogiendo el destilado a 101 °C - 108 °C. A una solución en agitación de aceite destilado en EtOH (1 volumen) a 2 °C se añadió lentamente HCl 5 M (1 equiv.) en iPrOH. La suspensión resultante se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (3 volúmenes, vol/vol), y se agitó durante 2 h. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida dando una segunda cosecha de producto en forma de la sal de HCl. Las aguas madre se concentraron hasta una suspensión, se diluyó con EtOAc y el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó al vacío dando la sal de HCl como una tercera cosecha del producto. LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 182,10 (2,58 min). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,73 (s a, 3H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 8,2, 5,9 Hz, 1 H), 7,13 - 7,05 (m, 1 H), 5,26 (dd, J = 9,0, 6,5 Hz, 1 H), 4,38 - 4,28 (m, 1 H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 1H), 2,30 - 1,95 (m, 3H) ppm. El rendimiento global de las tres cosechas fue de un 76 %.

### Preparación 3

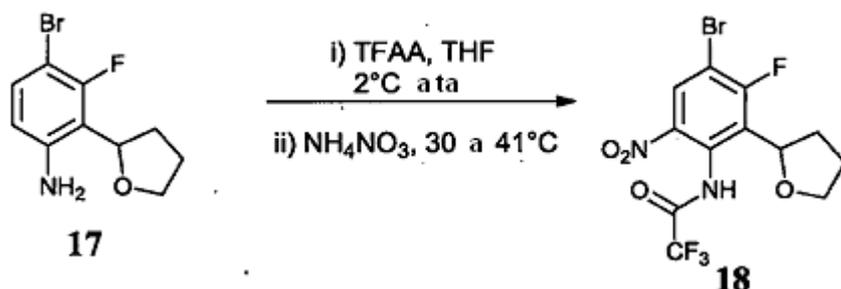
Preparación de 4-bromo-3-fluoro-2-tetrahidrofuran-2-il-anilina (17).



A una solución en agitación de 3-fluoro-2-tetrahydrofuran-2-il-anilina (16) (131,9 g, 92 %, 669,7 mmol) en metil terc-butyl éter (1,456 l) y acetonitrilo (485 ml) enfriado a  $-20^\circ\text{C}$  se añadió N-bromosuccinimida (120,4 g, 99 %, 669,7 mmol, Aldrich B81255) en 3 porciones manteniendo una temperatura de la reacción inferior a aproximadamente  $-15^\circ\text{C}$ . Después de una edición completa, la agitación continuó de  $-15^\circ\text{C}$  a  $-10^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. La RMN  $^1\text{H}$  de un tratamiento de alícuota mostraba un consumo de un 96 % de la anilina de partida de modo que se añadieron otros 4,82 g de NBS y se agitó a  $-10^\circ\text{C}$  durante otros 30 minutos. Se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1 N acuoso (670 ml) a la mezcla de reacción. El baño frío se retiró, la mezcla se agitó durante 20 minutos, a continuación se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2 x), agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se decantó y se concentró a presión reducida dando un aceite de color ámbar oscuro. El residuo se diluyó con hexano y se eluyó a través de un lecho corto de sílice eluyendo con EtOAc al 25 % / hexano a EtOAc al 50 % / hexano. El filtrado deseado se concentró al vacío dando 17 en forma de un aceite de color ámbar oscuro (182,9 g, rendimiento de un 90 %; pureza de un 86 % por RMN). LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 260,12 (3,20 min). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (dd, J = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 5,19 - 5,12 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 2,23 - 1,99 (m, 4H) ppm.

## Preparación 4

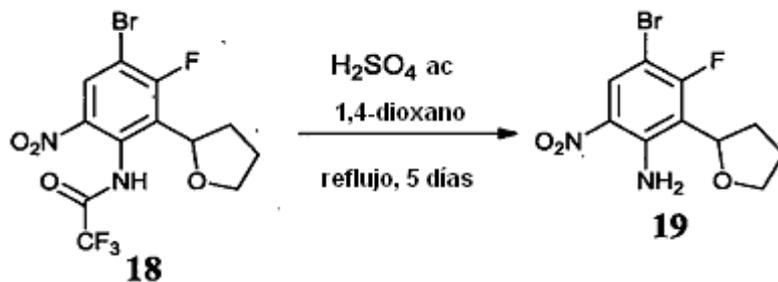
Preparación de N-(4-bromo-3-fluoro-6-nitro-2-tetrahydrofuran-2-il-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (18).



A anhídrido trifluoroacético (565,3 ml, 4,067 mol, Sigma-Aldrich 106232) agitando a  $2^\circ\text{C}$  se añadió lentamente 4-bromo-3-fluoro-2-tetrahydrofuran-2-il-anilina pura (17) (123,0 g, 86 %, 406,7 mmol) en forma de un aceite espeso mediante un embudo de adición durante aproximadamente 20 minutos (la temperatura de la reacción aumentó a  $13^\circ\text{C}$ ). El aceite restante se aclaró en la mezcla de reacción con THF anhidro (35 ml). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a  $35^\circ\text{C}$ , seguido de adición en porciones de  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (4,88 g x 20 porciones, 1,22 mol, Sigma-Aldrich A7455) durante 2,5 h manteniendo la temperatura de reacción entre 30 y  $41^\circ\text{C}$  usando un baño de hielo-agua solamente si fuera necesario para controlar la exotermia. Después de adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos (HPLC mostraba una reacción completa en un 99 %). Se vertió lentamente en hielo picado (1,23 kg) y se agitó durante 1 h para permitir la formación de un precipitado sólido filtrable, que se recogió y se lavó con agua, escasamente con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y agua de nuevo (a pH 7). El producto se secó en un horno de convección durante una noche a  $40^\circ\text{C}$  y a continuación a presión reducida en un horno a  $50^\circ\text{C}$  durante una noche dando 18 en forma de un sólido de color beige (152,5 g, rendimiento de un 90 %; pureza de un 96 % por HPLC). LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 401,30 (3,41 min). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,56 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 10,3, 6,4 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 7,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 16,1, 7,5 Hz, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 1H) ppm.

## Preparación 5

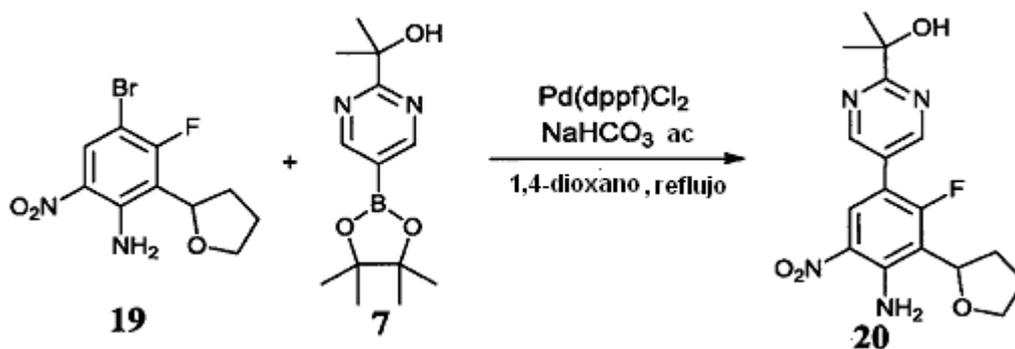
Preparación de 4-bromo-3-fluoro-6-nitro-2-tetrahydrofuran-2-il-anilina (19).



Un matraz de reacción se cargó con N-(4-bromo-3-fluoro-6-nitro-2-tetrahydrofuran-2-yl-phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamida (18) (242,3 g, 604,1 mmol), 1,4-dioxano (1,212 l), ácido sulfúrico acuoso 2 M (362,4 ml, 724,9 mmol) y se agitó a reflujo durante 5 días (la HPLC presenta una conversión de un 98 %). Se permitió que enfriara, se diluyó con EtOAc, se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, las fases se separaron, y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío dando 19 en forma de un sólido de color marrón verdoso (181,7 g, rendimiento de un 94 %; pureza de un 95 % por HPLC). El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 305,20 (3,63 min).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 5,23 - 5,16 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 2,31 - 1,96 (m, 4H) ppm.

## Preparación 6

Preparación de 2-[5-(4-amino-2-fluoro-5-nitro-3-tetrahydrofuran-2-yl-phenyl)pirimidin-2-yl]propan-2-ol (20).

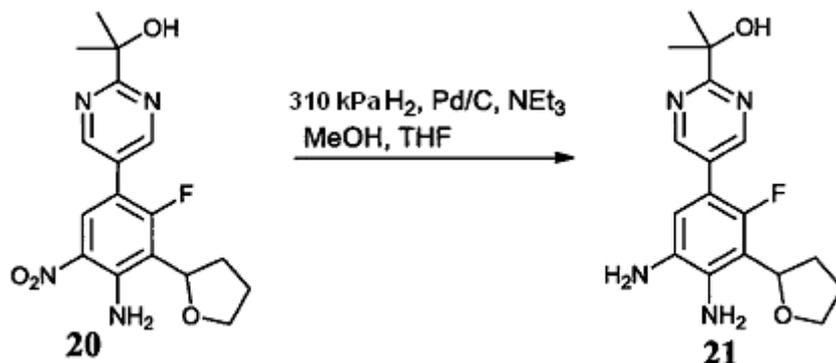


A una solución en agitación de 4-bromo-3-fluoro-6-nitro-2-tetrahydrofuran-2-yl-anilina (19) (525,0 g, 1,721 mol, Bridge Organics Co.) en 1,4-dioxano (4,20 l, Sigma-Aldrich 360481) se añadió una solución acuosa 1,2 M de  $\text{NaHCO}_3$  (4,302 l, 5,163 mol). Una corriente de nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla en agitación durante 2 h, seguido de la adición de 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pirimidin-2-yl]propan-2-ol (7) (545,4 g, 2,065 mol, Bridge Organics Co.) y aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio diclorometano (42,16 g, 51,63 mmol, Strem 460450). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, se permitió que enfriara, se diluyó con EtOAc (8,4 l), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y a continuación con salmuera. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (4 l) y este extracto orgánico se lavó con salmuera. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de un lecho corto de Florisil®, eluyendo con EtOAc, y el filtrado se concentró en un rotavapor dando un sólido húmedo de color marrón oscuro. Este se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se cargó en una capa de gel de sílice, eluyendo con hexano, a continuación con EtOAc al 25 % / hexano, y a combinación con EtOAc al 50 % / hexano. El filtrado deseado se concentró en un rotavapor hasta una suspensión espesa, y el sólido se recogió por filtración, se trituroó con MTBE, y se secó al vacío dando 20 en forma de un sólido de color amarillo brillante (rendimiento de un 55,8 %, pureza de un 90-97 % por HPLC). El filtrado se concentró y la purificación anterior se repitió dando una segunda cosecha de 20 en forma de un sólido de color amarillo brillante (rendimiento de un 19,7 %). El filtrado se concentró de nuevo dando un aceite de color marrón oscuro y éste se cargó en una columna de sílice con tolueno y una cantidad mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se eluyó con EtOAc / hexano (de un 0 % a un 50 %). Las fracciones deseadas se concentraron hasta una suspensión y se diluyeron con MTBE / hexano. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una cantidad mínima de MTBE dando una tercera cosecha de 20 en forma de un sólido de color amarillo brillante (rendimiento de un 4,9 %) con un rendimiento global de un 80 % a partir de las tres cosechas. LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 363,48 (2,95 min).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 5,31 - 5,24 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 2,33 - 2,05 (m,

4H), 1,64 (s, 6H) ppm.

Preparación 7

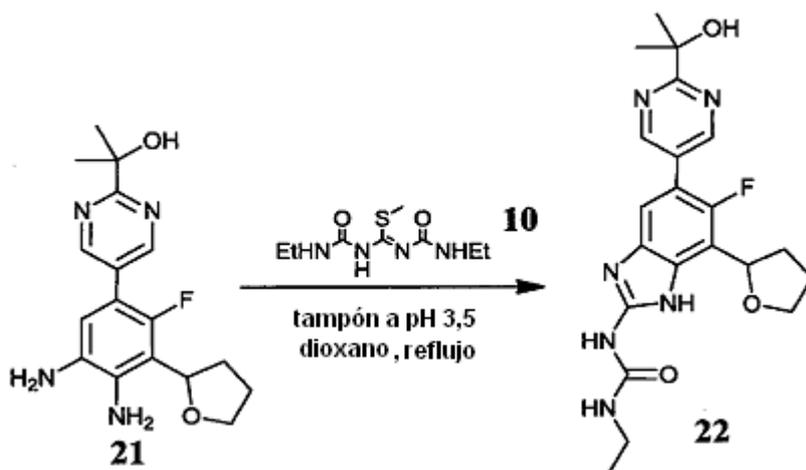
- 5 Preparación de 2-[5-(4,5-diamino-2-fluoro-3-tetrahidrofuran-2-il-fenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (21).



- 10 Se colocó paladio al 5 % sobre carbono (14,21 g, húmedo en un 50 %, 3,339 mmol, Aldrich 330116) en un frasco Parr en atmósfera de nitrógeno, seguido de MeOH (242 ml, JT-Baker 909333) y NEt<sub>3</sub> (46,54 ml, 333,9 mmol, Sigma-Aldrich 471283). Se disolvió 2-[5-(4-amino-2-fluoro-5-nitro-3-tetrahidrofuran-2-il-fenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (20) (121,0 g, 333,9 mmol) en THF caliente (360 ml), se permitió enfriar, se añadió a la mezcla de reacción, y se aclaró con otra porción de THF (124 ml). El recipiente se colocó en un agitador Parr y se saturó con H<sub>2</sub>. Se añadieron 310 kPa de H<sub>2</sub> y se agitó hasta un consumo completo (HPLC y LCMS mostraban una reacción completa). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite™ y se aclaró con EtOAc. Esta se volvió a filtrar a través de papel (microfibra de vidrio) y el filtrado se concentró al vacío. La reacción se repitió tres veces más en la misma escala y los lotes se combinaron dando 21 en forma de un sólido de color marrón (447 g, rendimiento de un 99 %; pureza de un 93 % por HPLC). LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 333,46 (1,79 min). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 - 5,20 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 1,99 (m, 3H), 1,63 (s, 6H) ppm.

Preparación 8

- 25 Preparación de 1-etil-3-[6-fluoro-5-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-5-il]-7-tetrahidrofuran-2-il-1H-benzimidazol-2-il]urea (22). de



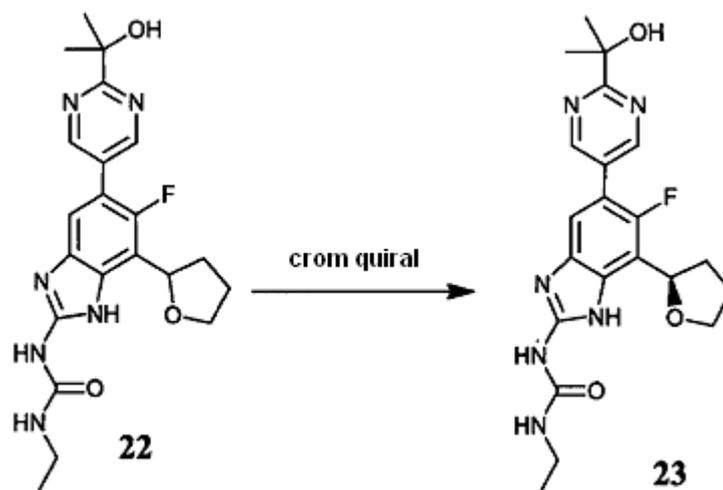
- 30 A una suspensión en agitación de 2-[5-(4,5-diamino-2-fluoro-3-tetrahidrofuran-2-il-fenil)pirimidin-2-il]propan-2-ol (21) (111,3 g, 334,9 mmol) y 1,4-dioxano (556,5 ml, Sigma-Aldrich 360481) se añadió 1-etil-3-(N-(etilcarbamoyl)-C-metilsulfanyl-carbonimidoyl)urea (10) (93,36 g, 401,9 mmol, CB Research and Development) seguido de un tampón a pH 3,5 (1,113 l), preparado por disolución de trihidrato de NaOAc (158,1 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso 1 N (1,100 l). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche (HPLC mostraba una conversión completa), se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en porciones (formación de espuma)

en una solución en agitación de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2,23 l) dando un pH 8-9. Esta se agitó durante 30 minutos, el sólido se recogió por filtración, se lavó copiosamente con agua hasta pH neutro, y a continuación de forma más moderada con EtOH. El sólido se secó a presión reducida dando 22 en forma de un sólido amarillento blanquecino (135,2 g, rendimiento de un 94 %; pureza de 99 % un por HPLC). LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 10-90 % / agua durante 5 minutos con modificador de ácido fórmico) M + 1: 429,58 (2,03 min). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ 8,95 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 4,27 (dd, J = 14,9, 7,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 15,1, 7,0 Hz, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 2,55 (s a, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,82 (s a, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

## 10 Preparación 9

Aislamiento mediante cromatografía quiral de (R)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)urea (23).

15



Una mezcla racémica de 1-etil-3-[6-fluoro-5-[2-(1-hidrox-1-metil-etil)pirimidin-5-il]-7-tetrahidrofuran-2-il-1H-bencimidazol-2-il]urea (22) (133,60 g) se resolvió en una columna CHIRALPAK® IC® (de Chiral Technologies) eluyendo con DCM / MeOH / TEA (60 / 40 / 0,1) a 25 °C dando el enantiómero deseado, 23, en forma de un sólido de color blanquecino (66,8 g, rendimiento de un 45 %; pureza de un 99,8 % por HPLC, 99+ % de ee). El tiempo de retención por HPLC quiral analítico puede 7,7 min (CHIRALPAK® IC® columna de 4,6 x 250 mm, caudal de 1 ml/min, 30 °C). El sólido se suspendió en EtOH / Et<sub>2</sub>O a 2:1 (5 volúmenes), se agitó durante 10 minutos, se recogió por filtración, se lavó con EtOH / Et<sub>2</sub>O a 2:1, y se secó a presión reducida dando un sólido de color blanco (60,6 g).

La estructura y la estereoquímica absoluta de 23 se confirmaron mediante análisis de difracción de rayos X del cristal individual. Los datos de difracción del cristal individual se adquirieron en un difractómetro Bruker Apex II equipado con una fuente de Cu K-alfa en tubo cerrado herméticamente (radiación Cu K $\alpha$ ,  $\gamma$  = 1,54178 Å) y un detector de CCD Apex II. Se seleccionó un cristal con dimensiones de 0,15 x 0,15 x 0,10 mm, se limpió usando aceite mineral, se montó en un MicroMount y se centró en un sistema APEXII de Bruker. Se obtuvieron tres lotes de 40 marcos separados en espacio recíproco para proporcionar una matriz de orientación y parámetros iniciales de la celda. Los parámetros finales de la celda se obtuvieron y se refinaron después de completar la recogida de datos basándose en el conjunto completo de los datos. Basándose en estadísticas de ausencias e intensidades sistemáticas, la estructura se resolvió y se refinó en grupo espacial P2<sub>1</sub> acéntrico.

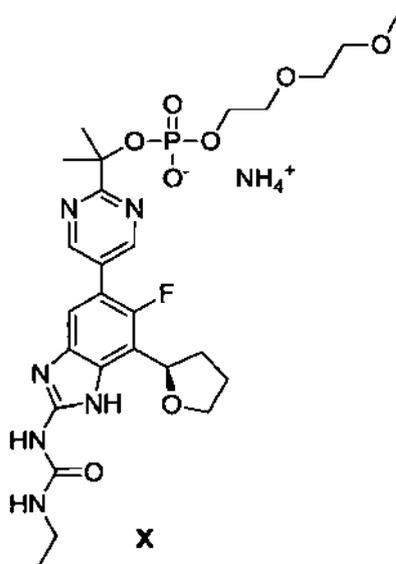
Un conjunto de datos de difracción de espacio recíproco se obtuvo para una resolución de 0,85 Å usando etapas de 0,5° usando exposición de 30 s para cada marco. Los datos se recogieron a 100 (2) K. La integración de las intensidades y el refinamiento de los parámetros de la celda se consiguieron usando el software APEXII. La observación del cristal después de la recogida de datos no presentaba signos de descomposición. Como se muestra en la Fig. 1, hay dos moléculas independientes de simetría en la estructura y ambas moléculas independientes de simetría son isómeros R.

Los datos se recogieron, se refinaron y se redujeron usando el software Apex II. La estructura se resolvió usando el programa SHELXS97 (Sheldrick, 1990); el programa o programas y la estructura se refinaron usando el programa SHELXL97 (Sheldrick, 1997). El cristal muestra una celda monoclinica con grupo de espaciado P2<sub>1</sub>. Los parámetros de la red cristalinas son a = 9,9016(2) Å, b = 10,9184(2) Å, c = 19,2975(4) Å,  $\beta$  = 102,826(1)°. Volumen = 2034,19(7)

A<sup>3</sup>.

## PARTE II: SÍNTESIS DE ÉSTER DE FOSFATO X DE FÓRMULA (I)

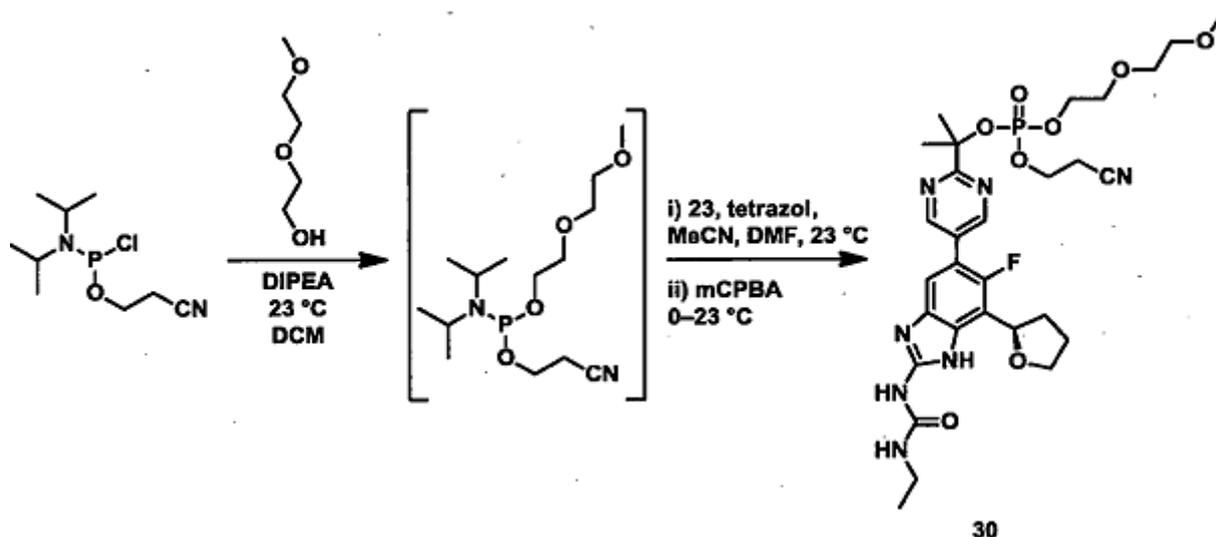
- 5 El compuesto profármaco X se puede preparar a partir del compuesto 23 como se muestra en el Esquema 1 de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales.



## 10 Preparación 16

Preparación de fosfato de 2-cianoetilo y  
2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo,  
2-(2-metoxietoxi)etilo (30).

15



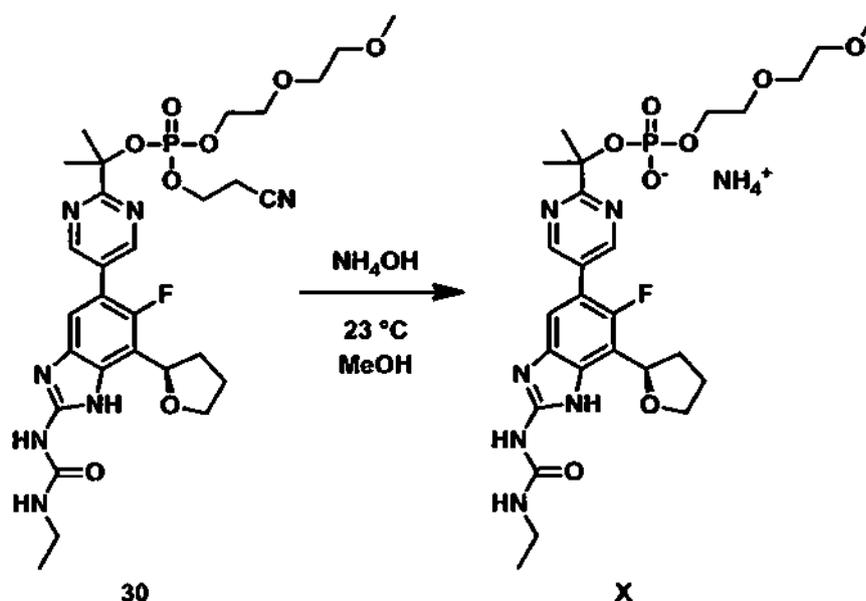
- 20 A una solución de DIPEA (366,3 mg, 493,7  $\mu$ l, 2,834 mmol) en DCM (6 ml) a 23 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió 3-[cloro-(diisopropilamino)fosfanyl]oxi)propanonitrilo (503,2 mg, 474,3  $\mu$ l, 2,126 mmol) seguido de 2-(2-metoxietoxi)etanol (255,4 mg, 252,9  $\mu$ l, 2,126 mmol). En un matraz separado en atmósfera de N<sub>2</sub>, una suspensión de (*R*)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)urea (23) (607 mg, 1,417 mmol) en DMF (6 ml) se trató con tetrazol (solución 0,45 M en MeCN, 6,298 ml, 2,834 mmol). Después de envejecer durante 10 min, la solución de fosforamidito se añadió mediante una jeringa a la suspensión de (*R*)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)urea (23) y tetrazol. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h herido tras el que se enfrió a 0 °C y a continuación se trató con mCPBA (558,9 mg, 2,267 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y a continuación durante 10 min a

25

23 °C periodo tras el que la mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, bisulfito sódico acuoso al 10 %, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera (100 ml cada uno), a continuación se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC usando un sistema de purificación de cromatografía ultrarrápida de la marca ISCO COMBI FLASH (columna con 80 g de sílice) EtOH al 0-13 % en gradiente lineal de DCM sobre 20 volúmenes de columna a 60 ml/min para dar fosfato de 2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo y 2-cianoetilo (30) (734 mg, 1,106 mmol, 78,05 %) en forma de un aceite brillante transparente. ESMS ( $M + 1$ ) = 664,5; RMN  $^1\text{H}$  muestra duplicación de algunos picos, debido a los diastereómeros (fosfato estereogénico); RMN  $^1\text{H}$  (300,0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,90 (dd,  $J = 1,1,4,9$  Hz, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,57 - 4,23 (m, 4H), 4,16 (s a, 1H), 3,92 (dd,  $J = 6,9, 14,2$  Hz, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,39 (d,  $J = 3,6$  Hz, 3H), 3,33 (s a, 2H), 3,04 - 2,85 (m, 2H), 2,50 - 2,46 (m, 1H), 2,04 - 1,80 (m, 9H) y 1,20 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H) ppm.

## Ejemplo 1

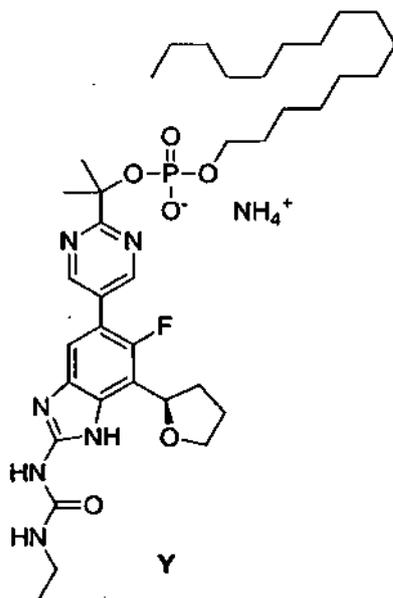
Preparación de fosfato de amonio, (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo (X).



A una solución de fosfato de 2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo y 2-cianoetilo (30) (734 mg, 1,106 mmol) en MeOH (20 ml) a 23 °C se añadió hidróxido de amonio (430  $\mu\text{l}$ , 11,04 mmol). Después de agitar durante 16 horas, se añadió más hidróxido de amonio (1 ml). Después de un periodo adicional de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (7 ml) y se purificó a través de HPLC preparativa, 7 inyecciones usando una columna OBD Waters XBridge C18 de 5  $\mu\text{m}$  (19 x 100 mm) eluyendo con una solución acuosa de MeCN al 10-90 % con tampón de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,1 %, gradiente de aproximadamente 15 min a caudal de 20 ml/min. Las fracciones del producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar fosfato de amonio, (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo (X) (443 mg, 0,7010 mmol, 63,38 %) en forma de un sólido de color blanco. ESMS ( $M + 1$ ) = 611,5; RMN  $^1\text{H}$  (300,0 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,86 (d,  $J = 1,0$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 5,24 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,23 (dd,  $J = 7,0, 14,8$ , 1H), 4,13 - 4,05 (m, 2H), 3,94 (dd,  $J = 7,2, 15,0$  Hz, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 4H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,90 (d,  $J = 1,6$  Hz, 6H), 1,89 - 1,74 (m, 1H) y 1,22 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H) ppm. Análisis Elemental Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FN}_7\text{O}_8\text{P}$  (corregido para un 4,73 % en p/p de agua, como se determina con el método de horno de Karl-Fischer): C, 47,41; H, 6,49; N, 14,88; F, 2,89; P, 4,71. Encontrado: C, 47,71; H, 6,27; N, 14,08; F, 2,93; P, 5,15.

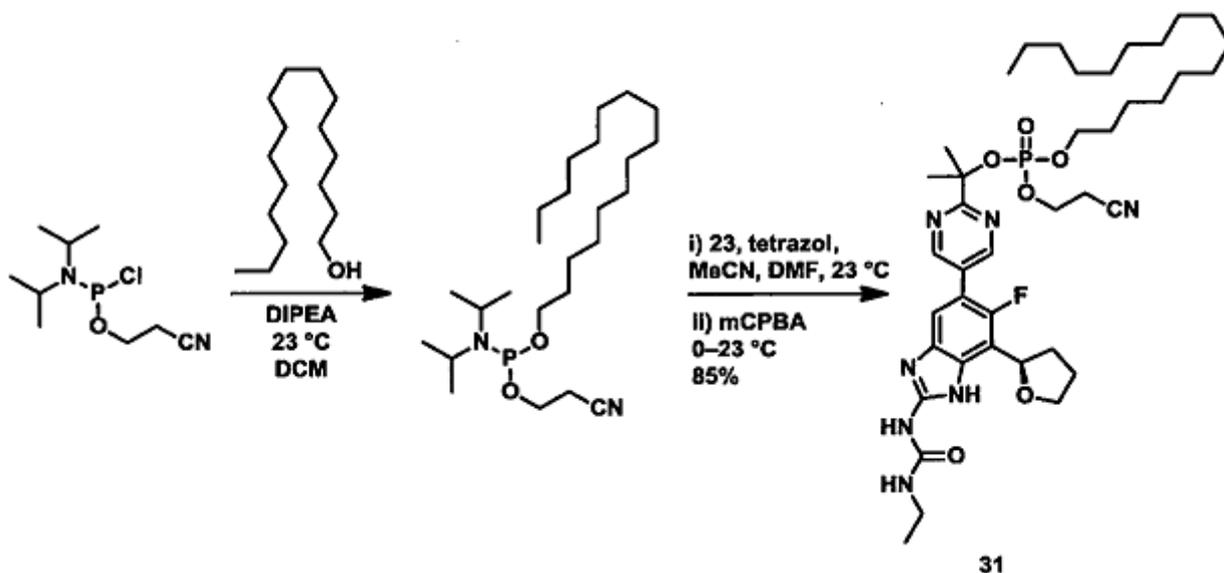
## PARTE III: SÍNTESIS DE ÉSTER DE FOSFATO Y DE FÓRMULA (I)

El compuesto profármaco Y se puede preparar a partir del compuesto 23 como se muestra en el Esquema 1 de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales.



## Preparación 17

- 5 Preparación de fosfato de 2-cianoetilo, [1-[5-[2-(etilcarbamiloamino)-6-fluoro-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-5-il]pirimidin-2-il]-1-metil-etilo] y hexadecilo (31).

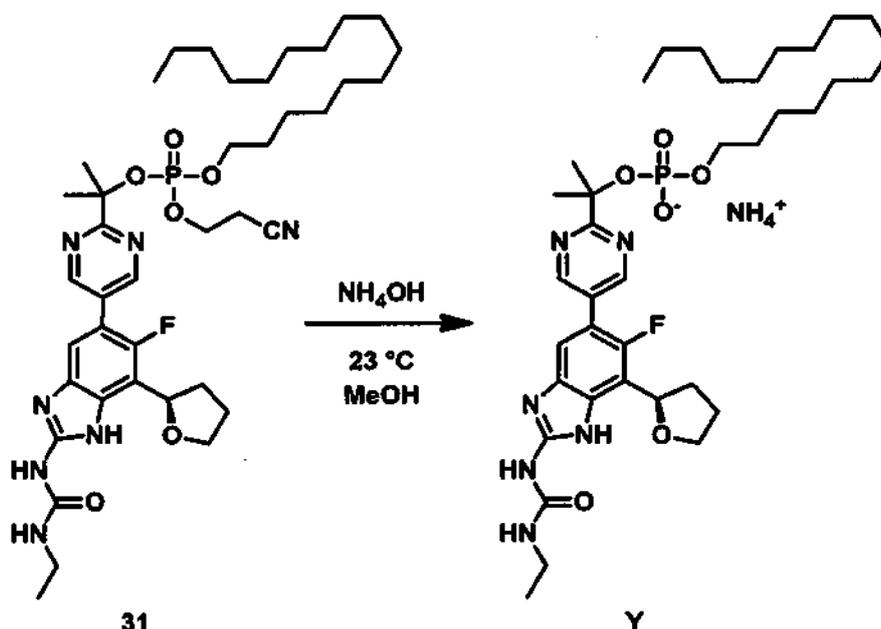


- 10 A una solución de hexadecan-1-ol (515,4 mg, 2,126 mmol) y DIPEA (366,3 mg, 493,7  $\mu$ l, 2,834 mmol) en DCM (6 ml) a 23 °C en atmósfera de  $N_2$  se añadió 3-[cloro-(diisopropilamino)fosfanil]oxipropanonitrilo (503,2 mg, 474,3  $\mu$ l, 2,126 mmol). En un matraz separado en atmósfera de  $N_2$ , se añadió una suspensión de
- 15 (*R*)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]urea (23) (607 mg, 1,417 mmol) en DMF (6 ml) se trató con tetrazol (solución 0,45 M en MeCN, 6,298 ml, 2,834 mmol). Después de envejecer durante 10 min. La solución de fosforamido se añadió mediante una jeringa a la suspensión de 1-etil-3-[6-fluoro-5-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-5-il]-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]urea (23). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 horas, a continuación se enfrió a 0 °C y se trató con mCPBA (558,9 mg, 2,267 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 min. a 0 °C, a continuación durante 30 min a 23 °C
- 20 periodo tras el que la mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera (100 ml cada uno), a condensación se secó (sulfato de magnesio) se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC usando un sistema de purificación de cromatografía

ultrarrápida de la marca ISCO COMBI FLASH (columna de 40 g) eluyendo con un gradiente lineal de EtOH al 0-8 % en DCM sobre 24 volúmenes de columna a un caudal de 40 ml/min para dar fosfato de 2-cianoetilo, [1-[5-[2-(etilcarbamoilamino)-6-fluoro-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-5-il]pirimidin-2-il]-1-metil-etilo] y hexadecilo (31) (0,89 g, 1,132 mmol, 79,89 %) en forma de un aceite brillante transparente. RMN <sup>1</sup>H muestra duplicación de algunos picos, debido a los diastereómeros (fosfato estereogénico). ESMS (M + 1) = 786,6; RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,82 (s a, 1H), 8,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 6,0, 15,0 Hz, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,16 (td, J = 13,3, 6,7 Hz, 3H), 3,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,12 - 2,86 (m, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,07 - 1,65 (m, 11 H), 1,45 - 1,12 (m, 31 H) y 0,89 (t, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.

## Ejemplo 2

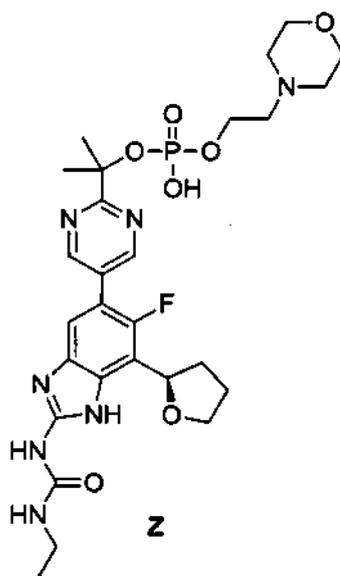
Preparación de fosfato de amonio, (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y hexadecilo (Y).



A una solución de fosfato de 2-cianoetilo, [1-[5-[2-(etilcarbamoilamino)-6-fluoro-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-5-il]pirimidin-2-il]-1-metil-etilo] y hexadecilo (31) (0,89 g, 1,132 mmol) en MeOH (40 ml) a 23 °C se añadió hidróxido de amonio (2 ml, 51,36 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por MPLC usando un sistema de purificación de cromatografía ultrarrápida de la marca ISCO COMBI FLASH (columna de 40 g de sílice) eluyendo con (amoníaco 2 M al 0-25 % en metanol) en DCM; gradiente lineal sobre 24 volúmenes de columna a un caudal de 40 ml/min. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en MeCN:agua a 1:1 (20 ml), se congeló y se liofilizó para dar fosfato de amonio, (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y hexadecilo (Y) (677 mg, 0,8577 mmol, 75,76 %) en forma de un sólido de color blanco. ESMS (M + 1) = 733,6; RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,90 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 6,9, 14,9 Hz, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 3H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,50 (dd, J = 6,4, 11,9 Hz, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,84 (dd, J = 3,8, 8,4 Hz, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,34 - 1,19 (m, 29H) y 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H) ppm. Análisis Elemental Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>61</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>P (corregido para un 3,16 % en p/p de agua, como se determina con el método de horno de Karl-Fischer): C, 57,39; H, 8,29; N, 12,66; F, 2,45; P, 4,00. Encontrado: C, 57,15; H, 8,19; N, 12,27; F, 2,50; P, 4,39.

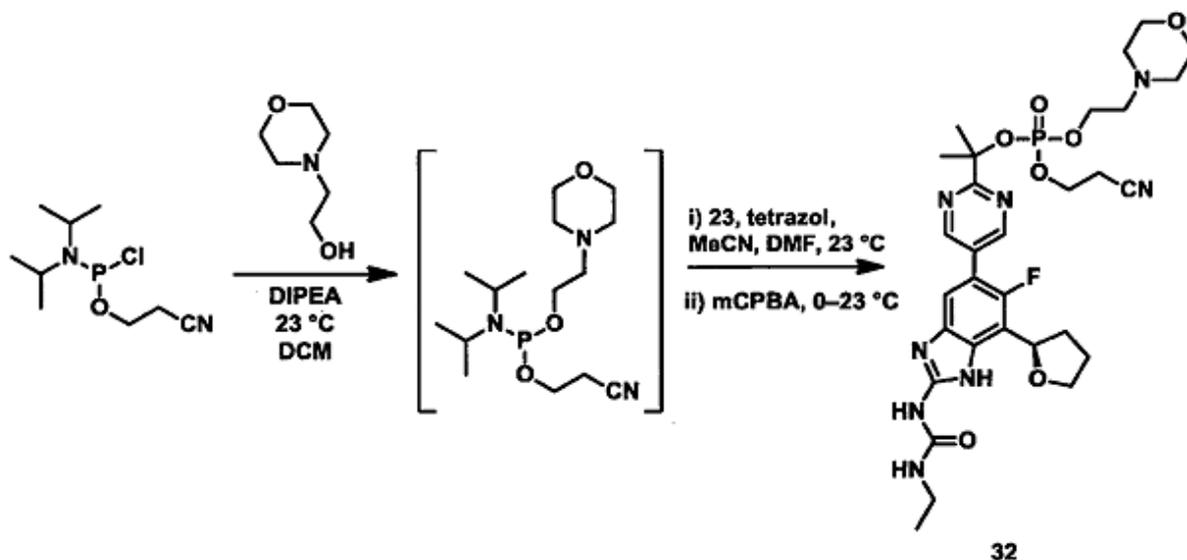
## PARTE IV: SÍNTESIS DE ÉSTER DE FOSFATO Z DE FÓRMULA (I)

El compuesto profármaco Z se puede preparar a partir del compuesto 23 como se muestra en el Esquema 1 de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales.



## Preparación 18

- 5 Preparación de fosfato de 2-cianoetilo, [1-[5-[2-(etilcarbamoilamino)-6-fluoro-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-5-il]pirimidin-2-il]-1-metil-etilo] y 2-morfolinoetilo (32).

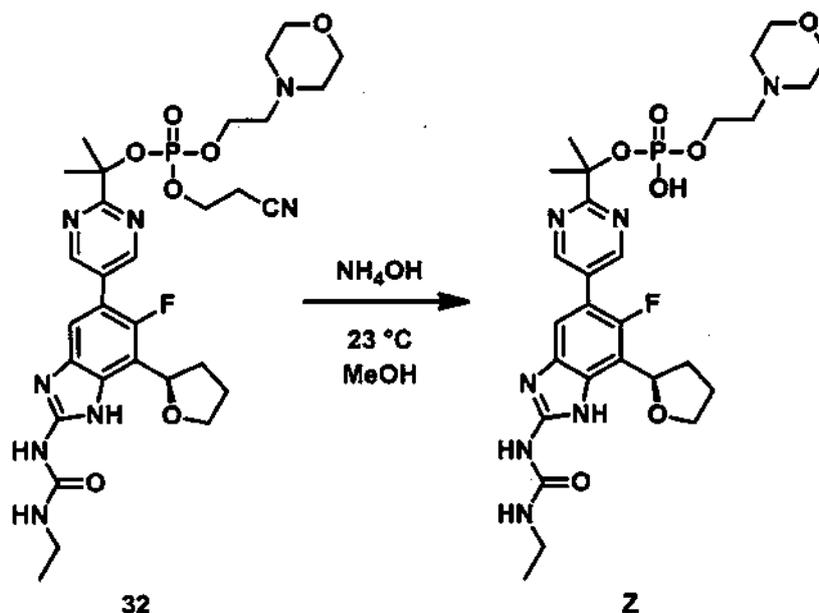


- 10 A una solución de DIPEA (366,3 mg, 493,7  $\mu$ l, 2,834 mmol) en DCM (6 ml) a 23 °C en atmósfera de  $N_2$  se añadió 3-[cloro-(diisopropilamino)fosfanil]oxipropanonitrilo (503,2 mg, 474,3  $\mu$ l, 2,126 mmol) seguido de 2-morfolinoetanol (278,9 mg, 257,5  $\mu$ l, 2,126 mmol). En un matraz separado en atmósfera de  $N_2$ , una suspensión de (R)-1-etil-3-(6-fluoro-5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-5-il)-7-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)urea (23) (607 mg, 1,417 mmol) en DMF (6 ml) se trató con solución de tetrazol (0,45 M en MeCN, 6,298 ml, 2,834 mmol).  
 15 Después de envejecer durante 10 min, la solución de fosforamidito se añadió mediante una jeringa a la suspensión. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 horas periodo tras el que se enfrió a 0 °C, a continuación se trató con mCPBA (558,9 mg, 2,267 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C, a continuación durante 30 min a 23 °C periodo tras el que la mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera (100 ml cada uno) después se secó (sulfato de magnesio) se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC usando un sistema de purificación de cromatografía ultrarrápida de la marca ISCO COMBI FLASH (columna de 40 g de sílice) eluyendo con un gradiente lineal de EtOH al 0-20 % en DCM sobre 24 CV a 40 ml/min para dar de fosfato 2-cianoetilo, [1-[5-[2-(etilcarbamoilamino)-6-fluoro-7-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-1*H*-bencimidazol-5-il]pirimidin-2-il]-1-metil-etilo] y 2-morfolinoetilo (32) (588 mg, 0,8715 mmol, 61,51 %) en forma de un aceite brillante transparente. RMN  $^1H$  muestra  
 25

duplicación de algunos picos, debido a diastereómeros (fosfato estereogénico). ESMS (M + 1) = 675,5; RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,76 (s a, 1H), 8,82 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 6,4, 9,7 Hz, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,50 - 4,02 (m, 5H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 4H), 3,24 (s a, 1H), 2,96 - 2,75 (m, 2H), 2,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 5H), 1,95 - 1,60 (m, 10H) y 1,11 (t, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.

## Ejemplo 3

Preparación de hidrogenofosfato de 2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-((R)-tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-morfolinoetilo (Z).



A una solución de fosfato de 2-cianoetilo, [1-[5-[2-(etilcarbamoilamino)-6-fluoro-7-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-5-il]pirimidin-2-il]-1-metil-etilo] y 2-morfolinoetilo (Z) (588 mg, 0,8715 mmol) en MeOH (25 ml) a 23 °C se añadió hidróxido de amonio (1 ml, 25,68 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (7 ml) y se purificó a través de HPLC preparativa, 7 inyecciones usando una columna OBD Waters XBridge C18 de 5 µm (19 x 100 mm) eluyendo con MeCN ac al 10-90 % con un gradiente de NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % durante 15 min con un caudal de 20 ml/min. Las fracciones del producto se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar hidrogenofosfato de 2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-((R)-tetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-morfolinoetilo (Z) (400 mg, 0,5998 mmol, 68,83 %) en forma de un sólido de color blanco. ESMS (M + 1) = 622,2; RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,96 - 8,91 (m, 2H), 7,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,41 - 5,36 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 3H), 4,00 (dd, J = 7,0, 15,0 Hz, 1H), 3,87 (s a, 4H), 3,37 - 3,26 (m, 4H), 2,60 - 2,47 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 6,6, 14,6 Hz, 2H), 1,91 (s, 6H) y 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. Análisis Elemental Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>P (corregido para un 5,28 % en p/p de agua, como se determina con el método de horno de Karl-Fischer): C, 49,42; H, 6,27; N, 14,94; F, 2,90; P, 4,72. Encontrado: C, 48,87; H, 6,16; N, 14,98; F, 2,78; P, 5,05.

## PARTE V: ESTUDIOS DE ENZIMOLOGÍA

Las actividades de inhibición enzimática de compuestos seleccionados de la presente invención se determinaron en los experimentos que se describen a continuación.

## Parte VA. Ensayo de ATPasa de la ADN Girasa

Actividad de hidrólisis del ATP de la ADN girasa de *S. aureus* se midió por acoplamiento de la producción de ADP a través de piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa con respecto a la oxidación de NADH. Este método se ha descrito anteriormente (Tamura y Gellert, 1990, J. Biol. Chem., 265, 21342).

Los ensayos de ATPasa se realizaron a 30 °C en soluciones tamponadas que contenían TRIS 100 mM a pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, KCl 150 mM. El sistema de acoplamiento contiene concentraciones finales de fosfoenol piruvato 2,5 mM, nicotinamida adenina dinucleótido 200 µM (NADH), DTT 1 mM, 30 µg/ml de piruvato quinasa, y 10 µg/ml de lactato deshidrogenasa. La enzima (concentración final 90 nM) y una solución de DMSO (concentración final de un 3 %) del compuesto seleccionado se añadieron. Se permitió que la mezcla de reacción se incubara durante 10 minutos a 30 °C.

La reacción comenzó mediante la adición de ATP a una concentración final de 0,9 mM, y la tasa de desaparición de NADH se controló a 340 nanómetros durante el transcurso de 10 minutos. Los valores de K se determinaron a partir de los perfiles de tasa con respecto concentración.

- 5 Se encontró que los compuestos seleccionados de la presente invención inhibían la ADN girasa de *S. aureus*. La Tabla 1 muestra la actividad inhibitoria de estos compuestos en el ensayo de inhibición de ADN girasa de *S. aureus*.

Tabla 1. Inhibición de ADN Girasa de *S. aureus*

| Compuesto seleccionado | K <sub>i</sub> (nM) |
|------------------------|---------------------|
| Compuesto 23           | 9                   |
| Compuesto X            | < 9                 |
| Compuesto Y            | 13                  |
| Compuesto Z            | < 9                 |

10 Parte VB. Ensayo de ATPasa de la ADN Topo IV

La conversión de ATP en ADP por la enzima Topo IV de *S. aureus* se acopló con la conversión de NADH en NAD<sup>+</sup>, y la evolución de la reacción se midió mediante el cambio de absorbancia a 340 nm. La Topo IV (64 nM) se incubó con el compuesto seleccionado (DMSO al 3 % final) en tampón durante 10 minutos a 30 °C. El tampón consistía en Tris 100 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, K-Glutamato 200 mM, fosfoenol piruvato 2,5 mM, NADH 0,2 mM, DTT 1 mM, 5 µg/ml de ADN linealizado, 50 µg/ml de BSA, 30 µg/ml de piruvato quinasa, y 10 µg/ml de lactato deshidrogenasa (LDH). La reacción se inició con ATP, y las tasas se controlaron de forma continua durante 20 minutos a 30 °C en un lector de placas SpectraMAX de Molecular Devices. La constante de inhibición, K<sub>i</sub>, se determinó a partir de representaciones de la tasa con respecto a la concentración del compuesto seleccionado ajustada a la Ecuación de Morrison para inhibidores de unión fuerte.

Se encontró que los compuestos seleccionados compuestos de la presente invención inhibían la ADN Topo IV de *S. aureus*. La Tabla 2 muestra la actividad inhibitoria de estos compuestos en el ensayo de inhibición de ADN girasa de *S. aureus*.

25

Tabla 2. Inhibición de ADN Topo IV de *S. aureus*

| Compuesto Seleccionado | K <sub>i</sub> (nM) |
|------------------------|---------------------|
| Compuesto 23           | 9                   |
| Compuesto X            | 45                  |
| Compuesto Y            | 24                  |
| Compuesto Z            | 80                  |

PARTE VI: ESTUDIO DE SOLUBILIDAD ACUOSA

30 Las solubilidades acuosas de los compuestos 23, X, Y, y Z se determinaron de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Preparación de Muestras. Las muestras acuosas de cada compuesto se prepararon como sigue a continuación. Los compuestos se pesaron (20 - 30 mg de compuesto) en viales transparentes de 4 ml antes de añadir agua (0,5 ml) y agitar con un agitador magnético. Se añadió HCl 1,0 N a la suspensión para ajustar el pH al intervalo deseado. Después de agitar durante 96 horas a temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de un filtro de 0,22 micrómetros (Millipore, filtros de centrifuga Ultrafree, Durapore PVDF 0,22 µm, n.º de Cat UFC30GVNB). El filtrado se recogió y el pH medido con un pH metro. Los filtrados que contenían los compuestos X y Z se diluyeron 100 veces y 400 veces, respectivamente, para proporcionar una concentración apropiada para análisis de HPLC. Los filtrados que contenían los compuestos 23 e Y no requirieron dilución.

Preparación de Soluciones Patrón. Se prepararon soluciones patrón de cada compuesto de acuerdo con el siguiente procedimiento. De 1 a 2 mg de cada compuesto se pesaron de forma precisa en un matraz volumétrico de 10 ml y se añadieron cualquiera de agua (para los compuestos X y Z), metanol (para el compuesto Y), o metanol:HCl 0,1 N a 1:1 (para el compuesto 23) para disolver completamente los compuestos. La sonicación se realizó para el compuesto 23 para ayudar con la disolución en metanol:HCl 0,1 N a 1:1. Cuando todos los sólidos se disolvieron, se añadió disolvente adicional para ajustar el volumen de cada solución a 10 ml. Las soluciones resultantes se mezclaron minuciosamente para dar la solución es patrón de cada compuesto. Cada solución patrón se diluyó a continuación con disolvente 2 veces, 10 veces, y 100 veces.

50 Análisis de Solubilidad. Se analizaron alícuotas de cada muestra y cada solución patrón mediante análisis de HPLC

(Agilent 1100, volumen de inyección de 10  $\mu$ l, longitud de onda 271 nm, columna XTerra® Fenil de 5  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm, Parte n.º 186001144, fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua TFA al 0,1 % en AcN). Cada solución patrón se inyectó tres veces, y cada una de las muestras se inyectó dos veces. Las curvas patrón se obtuvieron mediante representación de la media del área máxima de la HPLC con respecto a las concentraciones de las soluciones patrón (con correcciones apropiadas de los pesos de los patrones basándose en el contenido total de agua del sólido como se determina mediante análisis elemental). La concentración de cada muestra se calculó a partir del área máxima de la muestra acuosa a partir de los resultados de HPLC y la pendiente y la intersección de las curvas patrón. Los valores de solubilidad enumerados en la Tabla 3 que sigue a continuación se derivaron a partir del producto de la concentración de la muestra y el factor de dilución de la muestra.

5

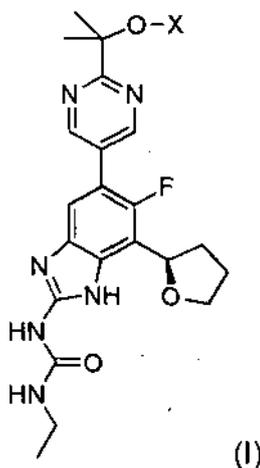
10

Tabla 3. Solubilidad acuosa de los compuestos 23, X, Y, y Z

| Compuesto    | Forma sólida | pH    | Solubilidad (mg/ml) |
|--------------|--------------|-------|---------------------|
| Compuesto 23 | cristalina   | > 3,0 | < 0,001             |
| Compuesto X  | cristalina   | 4,41  | 12,74               |
| Compuesto Y  | cristalina   | 3,01  | < 0,001             |
| Compuesto Z  | Amorfa       | 4,35  | > 41                |

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}-\text{R}^1$  o  $-\text{PO}(\text{O}^-\text{M}^+)\text{O}-\text{R}^1$ ;

10  $\text{M}^+$  es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable;

$\text{R}^1$  es alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_{20}$ ), alquenilo ( $\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ),  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  o  $\text{R}^2$ ; en la que dicho alquilo o alquenilo está opcionalmente sustituido con  $\text{R}^2$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$ , halógeno,  $-\text{CF}_3$  o  $-\text{NO}_2$ ;

15 cada  $\text{R}^2$  es independientemente un sistema de anillos alifático carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclicos contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y  $\text{N}(\text{R}^9)$ ; y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre  $-\text{OH}$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  y  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ );

cada  $\text{R}^9$  es independientemente H o un grupo alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; y

n es un número entero de 1 a 5.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es  $-\text{PO}(\text{O}^-\text{M}^+)\text{O}-\text{R}^1$ ; y  $\text{M}^+$  se selecciona entre un grupo que consiste en  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , N-metil-D-glucamina y  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ .

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^1$  es alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_{20}$ ), alquenilo ( $\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ) o  $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , en el que n es un número entero 1, 2 o 3, morfolinoetilo, 4-etiltetrahidro-2H-piranilo, piperdiniletilo, piperaziniletilo o pirrolidiniletilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $\text{R}^1$  es morfolinoetilo, 4-etiltetrahidro-2H-piranilo, piperdiniletilo, piperaziniletilo o pirrolidiniletilo.

30 5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $\text{R}^1$  es alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_{20}$ ).

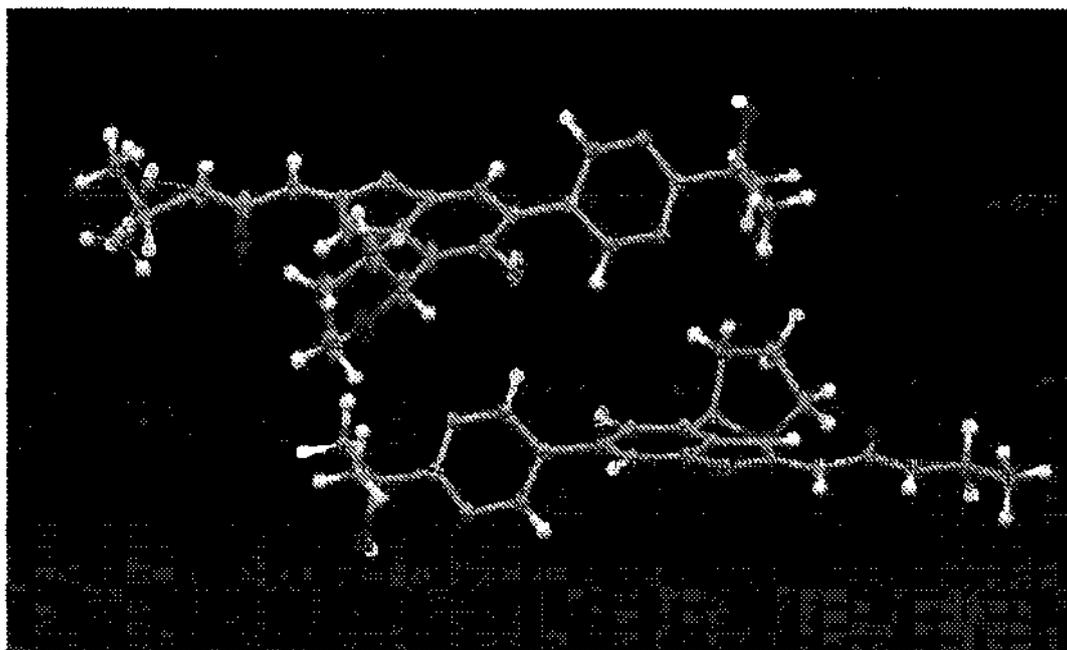
6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $\text{R}^1$  es  $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ , en la que n es un número entero 1, 2 o 3.

35 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en hidrogenofosfato de (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo, fosfato de amonio, (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo, hidrogenofosfato de (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y hexadecilo, fosfato de amonio, (R)-2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y hexadecilo, e hidrogenofosfato de

40 2-(5-(2-(3-etilureido)-6-fluoro-7-(R)-tetrahydrofuran-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)propan-2-ilo y 2-morfolinoetilo.

45 8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado entre un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, un inhibidor de lipooxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto antihiperproliferación vascular.
- 10 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además un agente que aumenta la susceptibilidad de los organismos bacterianos a los antibióticos.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en reducir o inhibir la cantidad bacteriana de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium ulcerans*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* o estreptococos β-hemolíticos en una muestra biológica.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en controlar, tratar o reducir el progreso, gravedad o efectos de una infección bacteriana nosocomial o no nosocomial en un paciente.
- 20 13. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la infección bacteriana se caracteriza por la presencia de uno o más de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium ulcerans*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* o estreptococos β-hemolíticos, opcionalmente en el que la infección bacteriana se selecciona entre una o más de las siguientes: infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones del oído, infecciones pleuropulmonares y bronquiales, infecciones del tracto urinario con complicaciones, infecciones del tracto urinario sin complicaciones, infecciones intraabdominales, infecciones cardiovasculares, una infección del torrente sanguíneo, sepsis, bacteriemia, infecciones del SNC, infecciones de la piel y el tejido blando, infecciones GI, infecciones óseas y de las articulaciones, infecciones genitales, infecciones oculares o infecciones granulomatosas, infecciones de la piel y la estructura de la piel sin complicaciones, infecciones de la piel y la estructura de la piel con complicaciones (cSSSI), infecciones por catéteres, faringitis, sinusitis, otitis externa, otitis media, bronquitis, empiema, neumonía, neumonía adquirida en la comunidad (CAP), neumonía adquirida por hospitalización, neumonía bacteriana por hospitalización, infecciones de pie diabético, infecciones por enterococos resistentes a vancomicina, cistitis y pielonefritis, cálculos renales, prostatitis, peritonitis y otras infecciones interabdominales, peritonitis asociada a diálisis, abscesos viscerales, endocarditis, miocarditis, pericarditis, sepsis asociada a transfusiones, meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales, osteomielitis, artritis, úlceras genitales, uretritis, vaginitis, cervicitis, gingivitis, conjuntivitis, queratitis, endoftalmítis, una infección en pacientes de fibrosis quística o una infección en pacientes neutropénicos febriles.
- 30 14. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la infección bacteriana se selecciona entre una o más de las siguientes: neumonía adquirida en la comunidad (CAP), neumonía adquirida por hospitalización, neumonía bacteriana por hospitalización, bacteriemia, infecciones de pie diabético, infecciones por catéteres, infecciones de la piel y la estructura de la piel con complicaciones (cSSSI), infecciones por enterococos resistentes a vancomicina u osteomielitis.
- 45 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en combinación con un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de metaloproteinasa de matriz, un inhibidor de lipooxigenasa, un antagonista de citoquina, un inmunosupresor, un agente anticancerígeno, un agente antiviral, una citoquina, un factor de crecimiento, un inmunomodulador, una prostaglandina o un compuesto antihiperproliferación vascular, como parte de una forma de dosificación múltiple junto con dicho compuesto o sal o como una forma de dosificación separada.
- 50



**Fig. 1**