

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 020**

51 Int. Cl.:

**C07D 499/00** (2006.01)

**A61K 31/43** (2006.01)

**A61K 31/545** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2006 E 13161970 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2656879**

54 Título: **Sistemas de administración transdérmica de antibióticos betalactámicos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.09.2017**

73 Titular/es:

**YU, CHONGXI-TECHFIELDS BIOCHEM (100.0%)  
3121 University Blvd West  
E-7, Kensington, MD 20895, US**

72 Inventor/es:

**YU, CHONGXI**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 633 020 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

Sistemas de administración transdérmica de antibióticos betalactámicos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a las preparaciones de profármacos cargados positivamente y solubles en agua de antibióticos betalactámicos y compuestos relacionados y su uso medicinal en el tratamiento de cualquiera de las condiciones que se pueden tratar con antibióticos betalactámicos y compuestos relacionados en seres humanos o animales. Más específicamente, la presente invención es para permitir una penetración rápida en la pared celular bacteriana y en la piel humana de antibióticos betalactámicos y compuestos relacionados.

Antecedentes de la técnica

10 Una betalactama es una amida cíclica con cuatro átomos en su anillo y el nombre químico para este sistema de anillos es azetidionona. Desde que el estudiante de medicina francés Ernest Duchesne descubrió inicialmente la penicilina en 1896 y Alexander Fleming lo redescubrió en 1929, junto con la subsiguiente purificación de la penicilina a finales de los años 30 y principios de los 40 por Florey, Chain, Abraham and Heatley, más de cien mil de antibióticos betalactámicos se han preparado antibióticos mediante síntesis química parcial o total (L.A. Mitscher, et al., Antibiotic and Antimicrobial Drugs, in D.F. Smith, Ed., Handbook of Stereoisomers: Therapeutic Drugs, Boca Raton, FL, CRC Press, 1989; R.B. Morin and M. Gorman Eds., Chemistry and Biology of Beta-lactam Antibiotics, Volumes 1-3, New York, Academic Press, 1982; y A.L. Demain and N.A. Solomon, Eds., Antibiotics Containing the Beta-lactam Structure, Vols, 1 and 2, Handbook of experimental Pharmacology, vol. 67, New York, Springer, 1983).

20 Cuando la penicilina se hizo ampliamente disponible durante la segunda guerra mundial, fue un milagro médico, que venció rápidamente las heridas infectadas por criminales en tiempo de guerra. La penicilina mató muchos tipos de bacterias que causan enfermedades. Pero apenas cuatro años después de que las compañías farmacéuticas comenzaron a producir penicilina en masa en 1943, los microbios comenzaron a parecer que podrían resistirla. La resistencia antibiótica se propaga rápidamente. Entre 1979 y 1987, por ejemplo, sólo el 0.02% de cepas de neumococo que infectaron a un gran número de pacientes encuestados por los centros nacionales para el control y la prevención de enfermedades eran resistentes a la penicilina. Sólo 7 años después, el 6.6 por ciento de las cepas de neumococo son resistentes, de acuerdo con un informe publicado el 15 de junio de 1994 en the American Medical Association by Robert F. Breiman, M.D., and colleagues at CDC (Ricki Lewis, U.S. Food and Drug Administration Home Page). La resistencia a los antimicrobianos está aumentando los costos del cuidado de la salud, aumentando la gravedad de la enfermedad y aumentando las tasas de mortalidad por ciertas infecciones. Según las estadísticas de los CDC, casi 2 millones de pacientes en los Estados Unidos reciben una infección en el hospital cada año y cerca de 90.000 de esos pacientes mueren cada año como resultado de su infección, de 13,300 muertes de pacientes en 1992. Más del 70 por ciento de las bacterias que causan infecciones hospitalarias son resistentes a al menos uno de los antibióticos más comúnmente usados para tratarlos. El aumento de la prevalencia de resistencia a los antibióticos es un resultado de la evolución, pero el uso excesivo de antibióticos acelera la resistencia a los antibióticos. Desarrollar nuevos antibióticos es una tarea muy urgente y desafiante.

40 Las rutas de infusión intravenosa, inyección intramuscular, subcutánea, bucal, oral y rectal son los métodos para la administración de una amplia variedad de agentes antimicrobianos para el tratamiento de enfermedades bacterianas sistémicas. La administración oral tiene la desventaja de una pobre absorción de los antibióticos del tracto GI. Las rutas intravenosa, subcutánea e intramuscular no sólo son dolorosas, sino que también deben ser realizadas por individuos entrenados y existe el riesgo de lesión por aguja, infección y otros traumatismos. Un método alternativo de administración de fármacos es la administración tópica. La administración tópica de fármacos tiene varias ventajas. Este método ayuda a evitar la inactivación de un fármaco causado por el metabolismo de primer paso en el hígado y el tracto gastrointestinal. Puede proporcionar la administración local de concentraciones apropiadas de un fármaco al sitio de acción previsto sin exposición sistémica. Fishman (Fishman; Robert, Patente de los Estados Unidos No. 7,052,715) indicó que un problema adicional asociado con los medicamentos orales es que los niveles de concentración que deben alcanzarse en el torrente sanguíneo deben ser significativos con el fin de tratar eficazmente las áreas distales de dolor, inflamación, o infección. Estos niveles son a menudo mucho más altos de lo que sería necesario si fuera posible dirigirse con precisión al sitio particular de dolor o lesión. Watts, et al. (Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,191,143 y 5,929,086) han descrito la administración tópica de algunos agentes antimicrobianos que tienen características de estructura especial (observamos que todos estos productos químicos tienen una carga positiva y una parte lipófila). Para la mayoría de los antibióticos, la administración tópica no puede proporcionar un nivel terapéutico efectivo. Susan Milosovich, et al. diseñó y preparó testosteronil-4-dimetilaminobutirato. HCl (TSBH), que tiene una parte lipófila y un grupo amina terciaria que existe en la forma protonada a pH fisiológico. Ellos descubrieron que el profármaco (TSBH) se difunde a través de la piel humana -60 veces más rápido que el propio fármaco (TS) [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227(1993). El documento US 2694063 describe sales de adición de amonio cuaternario de ésteres de penicilina.

El documento US 2694031 describe hidroyoduros de aminoésteres de penicilina.

Divulgación de la invención

Problema técnico

- 5 La eficacia continua está amenazada por la resistencia microbiana causada por las presiones evolutivas y el uso excesivo. La resistencia antibiótica se propaga rápidamente. Más personas están contrayendo infecciones. Las personas que reciben quimioterapia y los receptores de trasplante que toman fármacos para suprimir su función inmunológica corren mayor riesgo de infección. El envejecimiento general de pacientes que viven más tiempo se enferma y mueren más lentamente contribuye al problema.

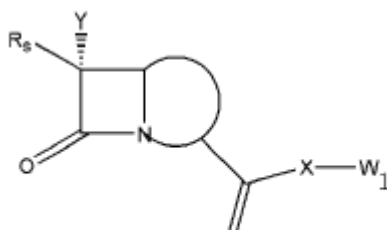
Desarrollar nuevos antibióticos es una tarea muy urgente y desafiante.

- 10 El contacto insuficiente de los antibióticos con bacterias patógenas en el sitio de infección es una causa principal de fallo del tratamiento de meningitis, encefalitis, mielitis, absceso, mastitis y prostatitis. La razón del fracaso del tratamiento es que los antibióticos no pueden penetrar eficientemente la barrera hematoencefálica, la barrera de la sangre-leche y otras barreras biológicas,

- 15 La mayoría de los antibióticos se metabolizan rápidamente y se inactivan por diversas vías. Cuando los antibióticos se toman por vía oral, el metabolismo de la primera pasada, que se refiere a la descomposición química de compuestos en el hígado y el tracto gastrointestinal, puede destruir e inactivar una gran parte de ellos. En el caso de la inyección, la administración de antibióticos es dolorosa y en muchos casos requiere frecuentes y costosas visitas al consultorio para tratar condiciones crónicas. La sangre y el hígado también pueden destruir e inactivar la mayoría de los antibióticos antes de que lleguen al sitio de acción deseado.

- 20 Solución técnica

La presente invención proporciona un compuesto de estructura 1

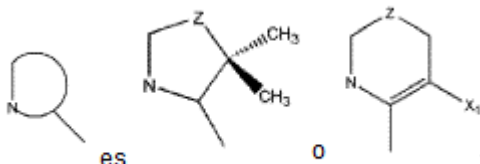


Estructura 1

en la que

X se selecciona entre O, S, CH<sub>2</sub>, y NH;

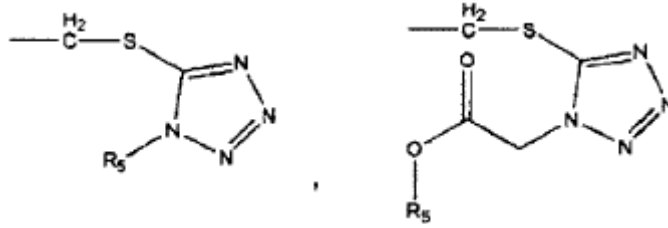
- 25 Y se selecciona entre H, OH, NHCHO, OCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F, Br, I, y Cl;



en la que

Z es S;

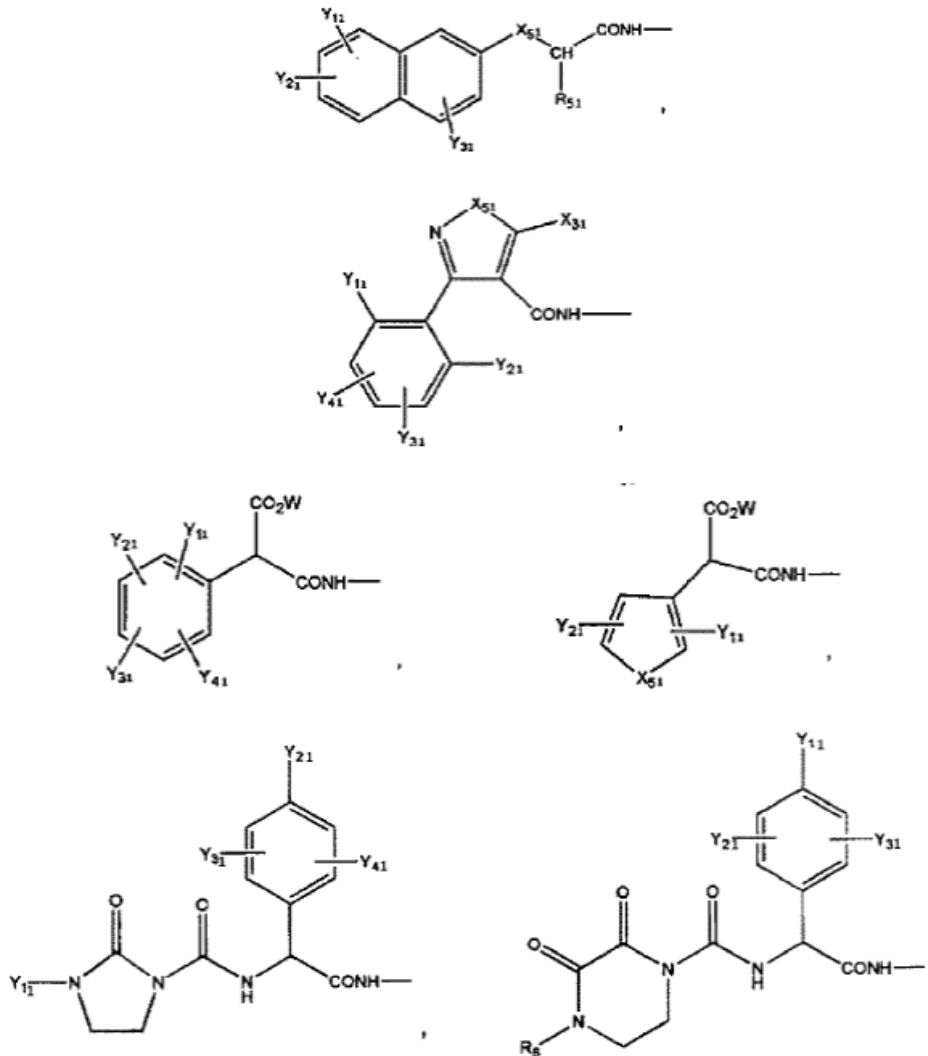
-X<sub>1</sub> se selecciona entre -H, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -Cl, -F, -Br, -I, -HC=CHCH<sub>3</sub>, -HC=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

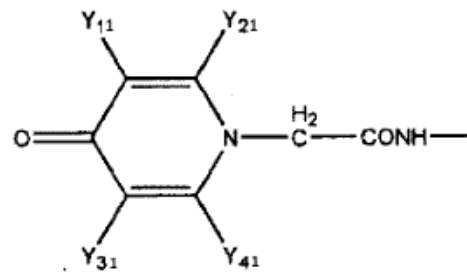
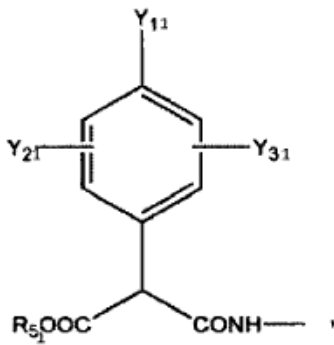
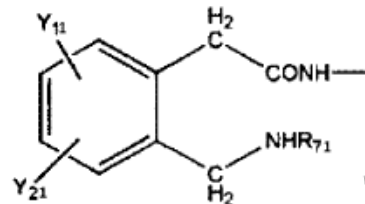
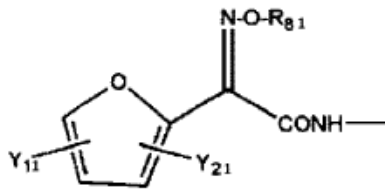
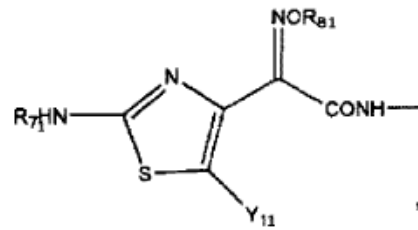
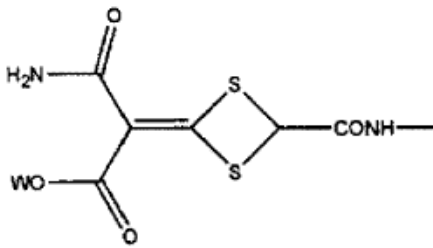
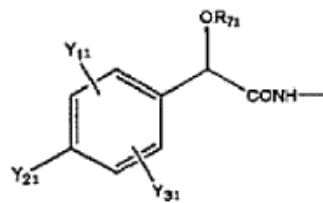
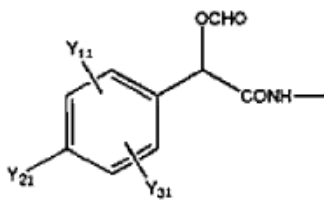
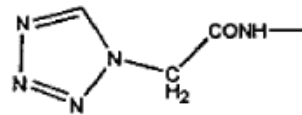
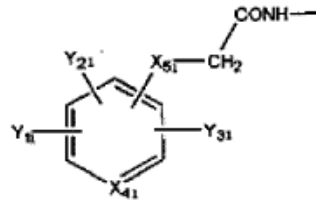
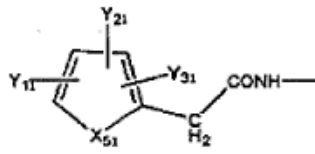


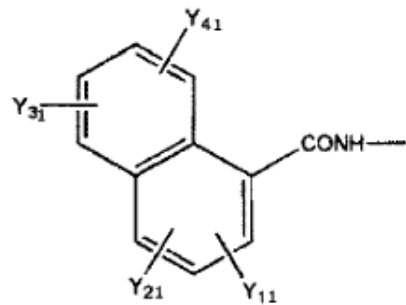
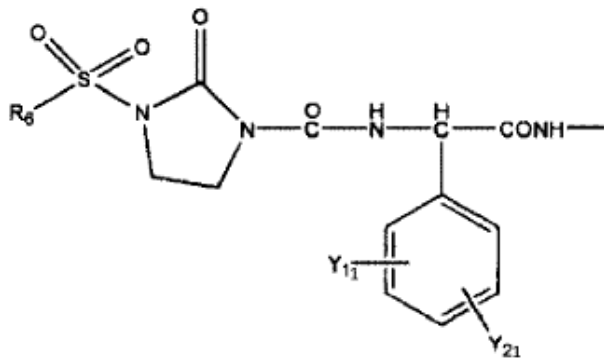
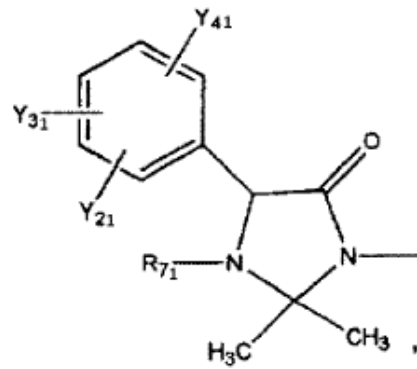
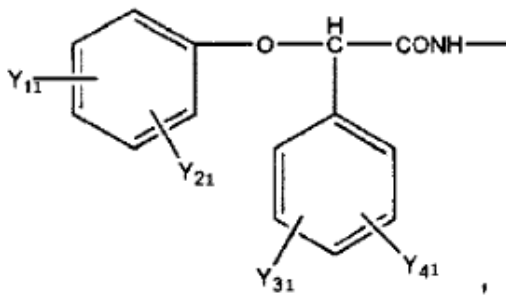
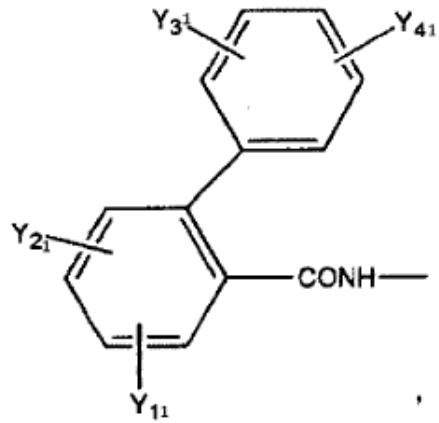
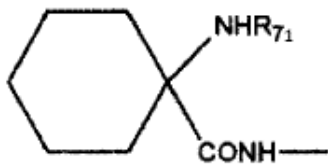
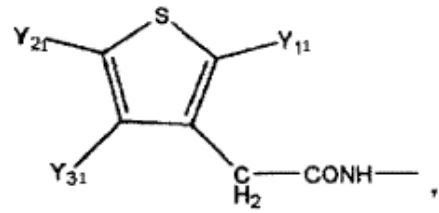
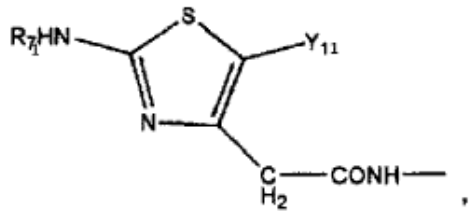
en la que

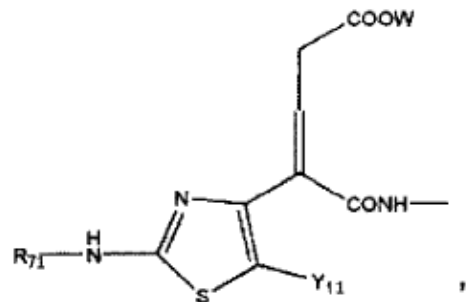
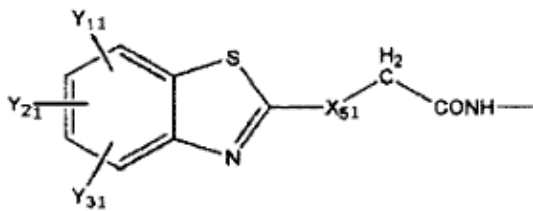
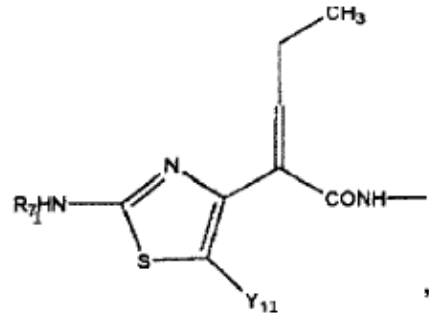
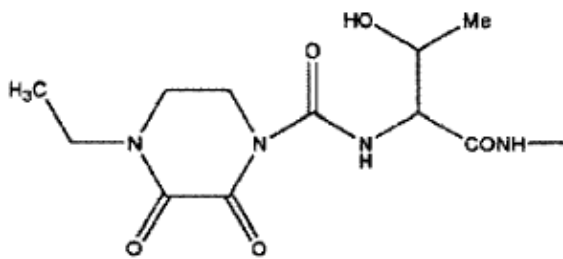
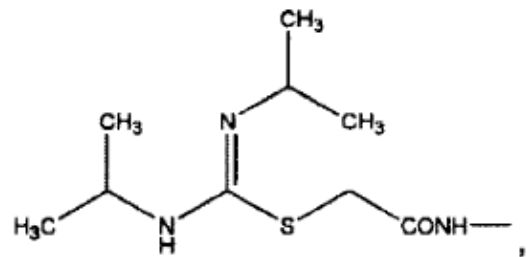
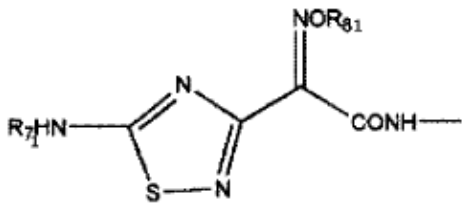
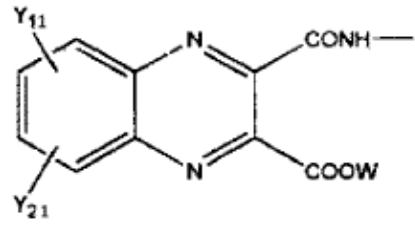
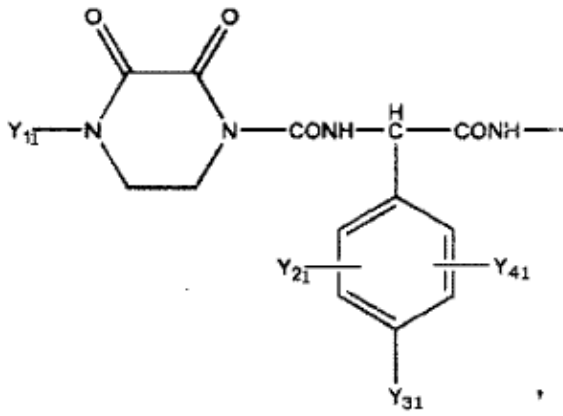
- 5 R<sub>5</sub> se selecciona entre H, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, Br, I, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquililo que tienen hasta 12 átomos de carbono, y residuos alquililo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

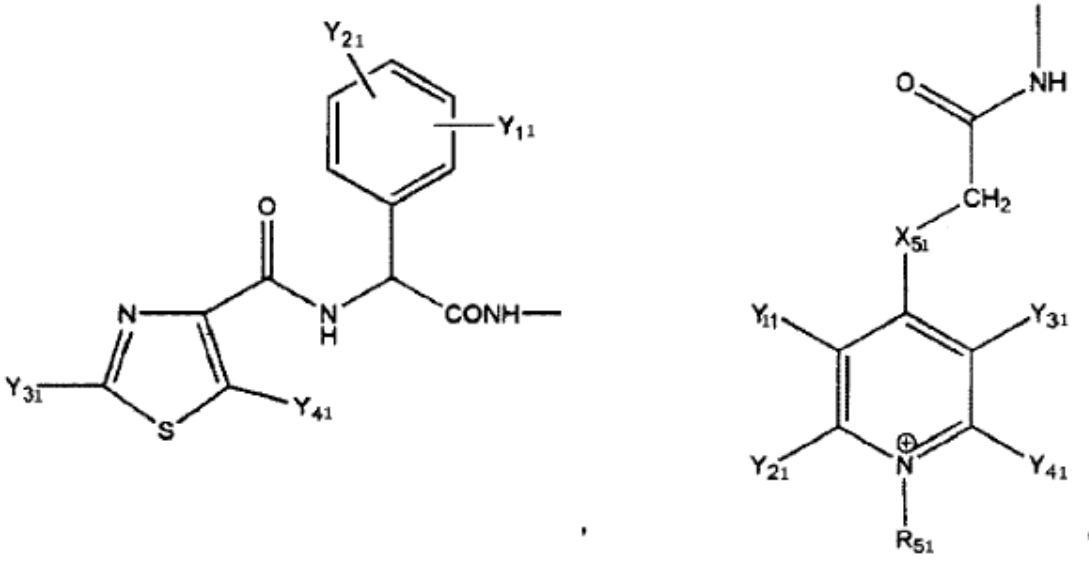
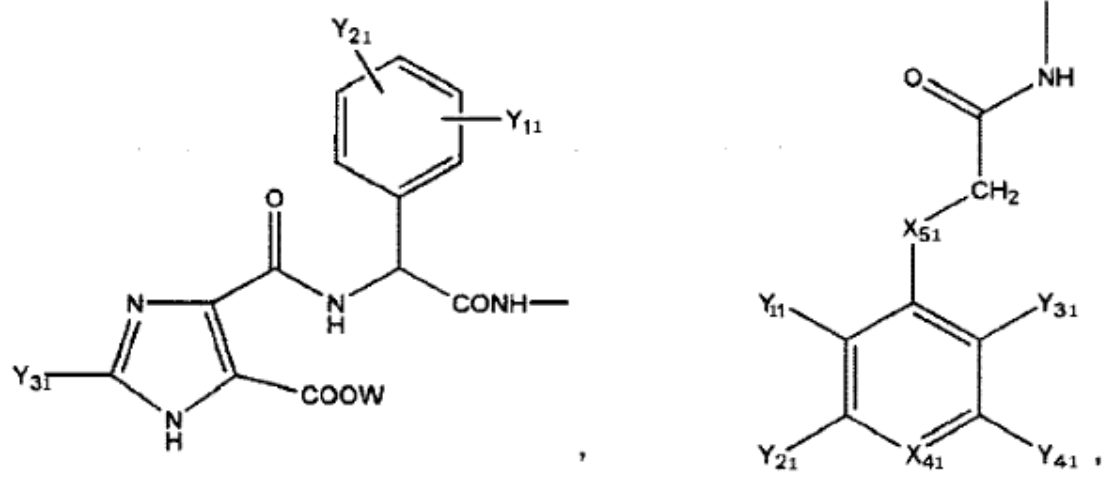
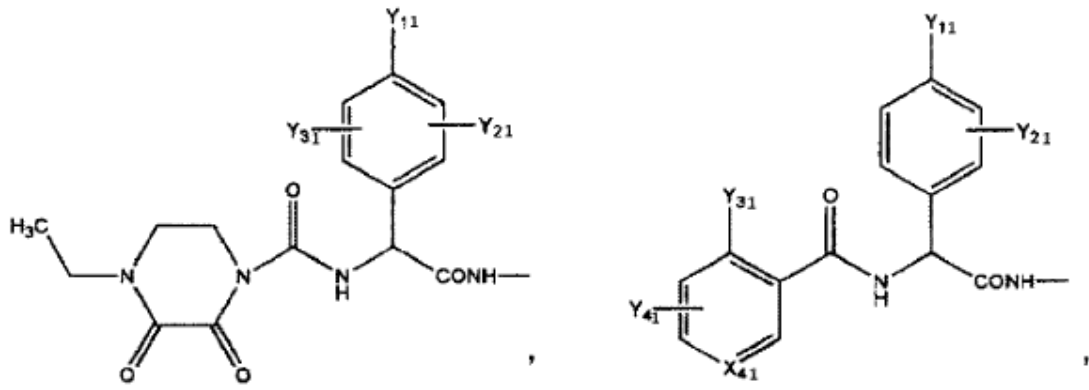
R<sub>6</sub> se selecciona entre:



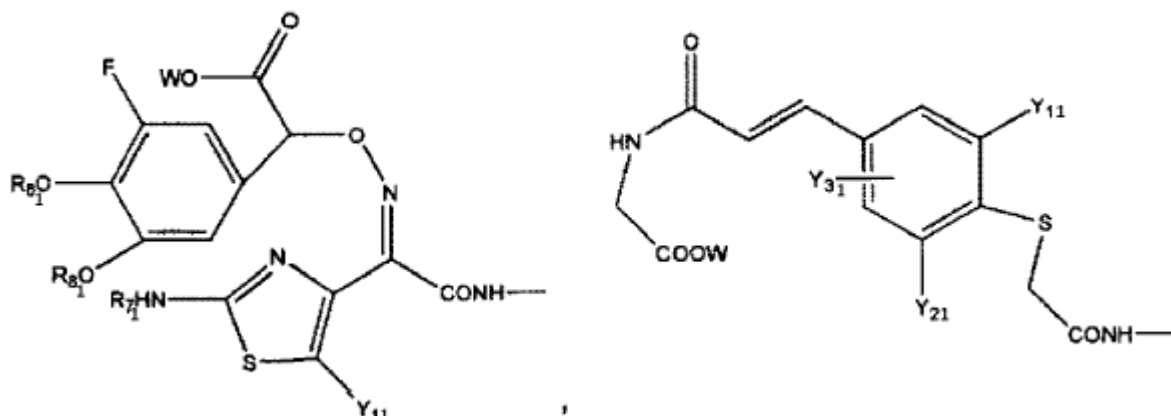












5  $R_{61}OOCCH(NHR_{71})(CH_2)_nCONH-$ ,  $R_{61}OOCCH(NHR_7)(CH_2)_nSCONH-$ ,  $CF_3SCH_2CONH-$ ,  $CF_3CH_2CONH-$ ,  $CHF_2SCH_2CONH-$ ,  $CH_2FSCH_2CONH-$ ,  $NH_2COCHF_2SCH_2CONH-$ ,  $R_{71}NHCH(COOW)$ ,  $CH_2SCH_2CONH-$ ,  $CNCH_2SCH_2CONH-$ ,  $CH_3(CH_2)_nCONH-$ ,  $R_{71}N=C(NR_{71})CH_2CH_2S-$ ,  $R_{71}N=C(NHR_{71})NHCO-$ ,  $CH_3C(Cl)=CHCH_2SCH_2CONH-$ ,  $(CH_3)_2C(OR_{61})-$ ,  $CNCH_2CONH-$ ,  $CNCH_2CH_2S-$ ,  $R_{71}N=C(NR_{71})CH_2CH_2S-$ ,  $CH_2=CHCH_2SCH_2CONH-$ ,  $CH_3CH(OH)-$ ,  $CH_3CH(OR_{61})-$ ,  $CH_3CH(Y_{11})-$ ,  $(CH_3)_2CH-$ ,  $CH_3CH_2-$ , y  $CH_3(CH_2)_nCH=CH(CH_2)_mCONH-$ , o  $R_s$  y  $Y$  tomados juntos son  $R_{61}OCH_2C(R_{51})-$ , en la que

$n$  y  $m$  cada uno independientemente se seleccionan entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6;

10  $X_{31}$  se selecciona entre H,  $N_3$ ,  $SO_3W$ , F, Cl, Br, I, OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $CH_3$ , y  $C_2H_5$ ;

$X_{41}$  es N o CH;

$X_{51}$  se selecciona entre  $CH_2$ , S, O, y NH;

$R_{51}$  se selecciona entre H,  $-CONH_2$ ,  $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2OR_{61}$ , Cl,

15 F, Br, I, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquioxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

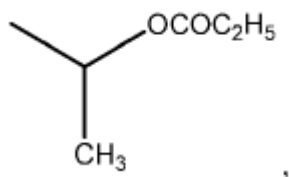
20  $R_{61}$  se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, 2-oxo-1-imidazolidinilo, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquioxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos aril (fenil, 5-indanil, 2,3-dihidro-1H-inden-5-il) y residuos heteroaril (4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-il);

$R_{71}$  se selecciona entre H, F, Cl, Br, I,  $CH_3NHCOCH_2CH(NHR_{81})CO$ ,  $R_{51}N=C(NHR_{61})NHCO$ ,  $COCH_3$ ,  $COR_{61}$ ,  $PO(OR_{51})OR_{61}$ , residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquioxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

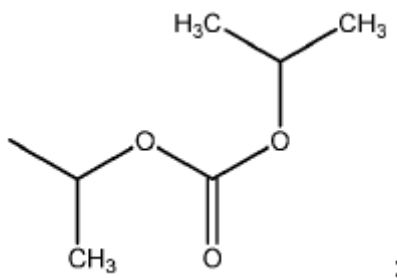
25  $R_{81}$  se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CH_2Cl$ ,  $CH_2CH_2Br$ ,  $CH_2CH_2I$ ,  $CH_2CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2Cl$ ,  $CH_2Br$ ,  $CH_2I$ ,  $C_3H_7$ ,  $C_4H_9$ ,  $C_5H_{11}$ ,  $CONH_2$ , y  $CH_2OCONH_2$ ;

$Y_{11}$ ,  $Y_{21}$ ,  $Y_{31}$  y  $Y_{41}$  cada uno independientemente se seleccionan entre H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $C_4H_9$ ,  $SO_3R_{61}$ ,  $CH_2COOR_{81}$ ,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $CH_3SO_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CH=CHCONHCH_2COOW$ ,  $CH_2(CH_2)_nNR_{51}R_{61}$ ,  $CH_2(CH_2)_nOR_{61}$ ,  $CH(CONH_2)NHR_{61}$ ,  $COOR_{51}$ , F, Br, I, y Cl;

30 -W se selecciona entre residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, alquoxi residuos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, residuos heteroarilo,



y



$-W_1$  es  $-RN^+R_1R_2HA$ ;

- 5  $R_1$ , y  $R_2$  se seleccionan independientemente entre residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenoilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, y residuos alquiniilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

$R$  es una cadena ramificada o lineal,  $-(CH_2)_{n1}$ ;

$n1$  se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8; y

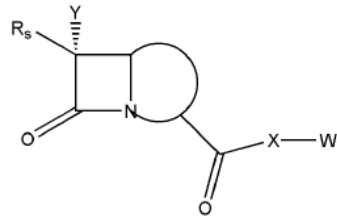
- 10  $A^-$  es un ion negativo seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, fluoruro, acetato, y citrato.

La administración tópica de fármacos para el tratamiento de infecciones locales ayuda a evitar la inactivación de un fármaco causado por el metabolismo de primera pasada en el hígado y el tracto gastrointestinal y puede proporcionar la administración local de concentraciones apropiadas de un fármaco al sitio de acción previsto sin exposición sistémica.

- 15 Esta invención se refiere al diseño y la preparación de nuevos profármacos cargados positivamente de antibióticos betalactámicos y su uso medicinal. Los principios para el diseño de estos profármacos de antibióticos betalactámicos son: 1. El profármaco debe tener una parte lipófila y un grupo de amina primaria, secundaria o terciaria que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. 2. Cada profármaco de antibióticos betalactámicos debe tener sólo uno o dos (preferiblemente uno), amina primaria, secundaria, terciaria o grupos guanidino monoprotectidos que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. 3. El grupo de amina primaria, secundaria, terciaria, un guanidino, o grupos guanidino monoprotectidos pueden estar en cualquier parte del compuesto. El diseño en el que un extremo del compuesto es la carga positiva y el otro extremo es la parte lipófila es preferible. 4. Los grupos carboxilo, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos guanidino y otros grupos hidrófilos se pueden proteger con un grupo éster de alquilo, arilo o heteroarilo o amida para hacer los antibióticos betalactámicos más lipófilos.

- 25 Uno de los antibióticos betalactámicos, penetamato hidroyoduro (Jensen et al., Ugeskrift for Laeger 112, 1043, 1075, 1950; Span. Pat. 206,653-5; Brit. Pat. 759,603), tiene exactamente las mismas características de estructura de los nuevos profármacos y muestran una alta tasa de penetración de la barrera de la sangre-leche. Sorprendentemente, nadie ha tratado de administrarla por vía transdérmica.

Los profármacos de antibióticos betalactámicos descritos en este documento tienen la fórmula general (1) "Estructura 1".

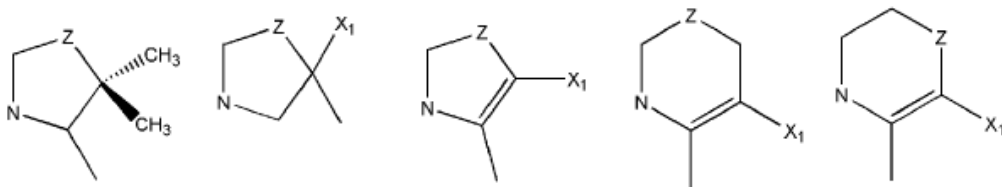


Estructura 1

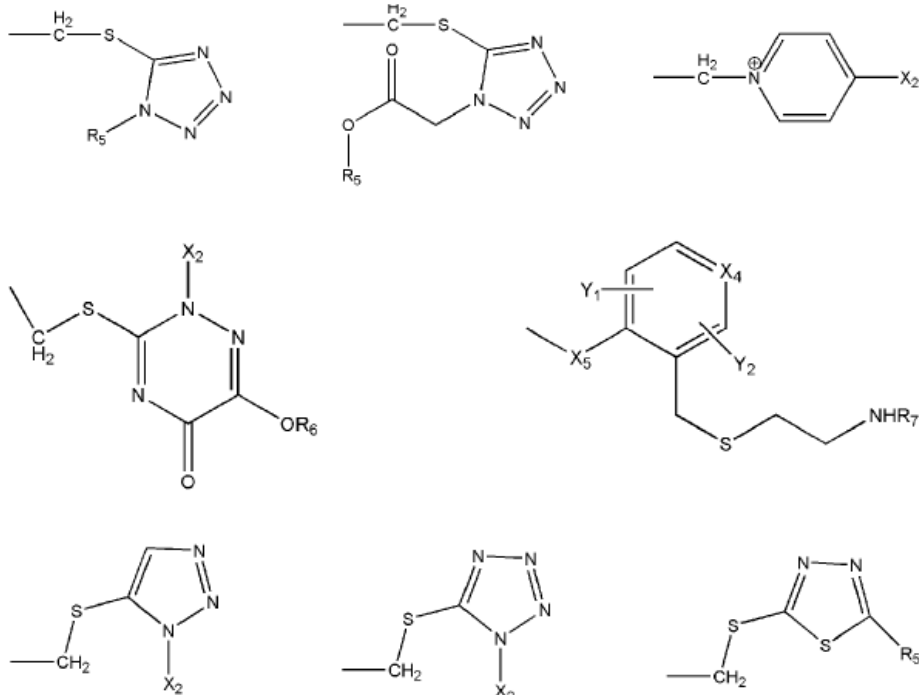
en la que, X representa O, S, o NH; Y representa H, OH, OR<sub>5</sub>, NHCHO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> NHC(=NR<sub>7</sub>)NHR<sub>7</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F, Br, I, o C1;

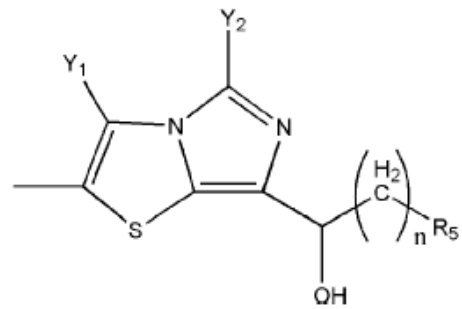
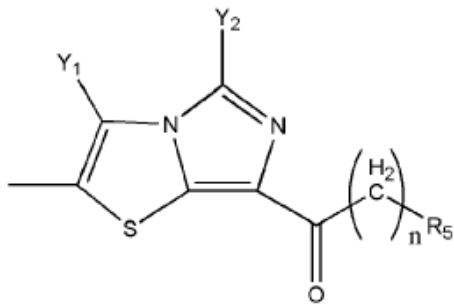
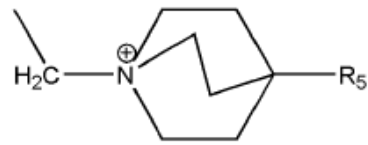
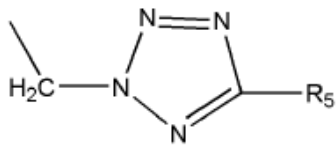
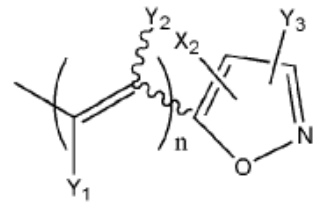
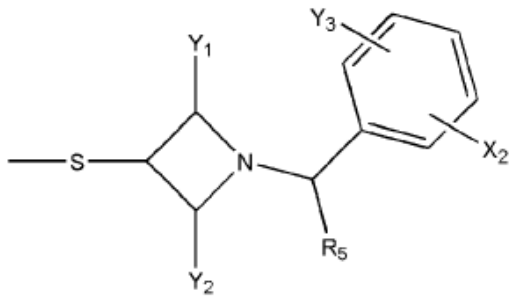


5 representa

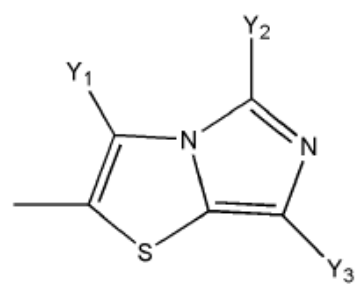
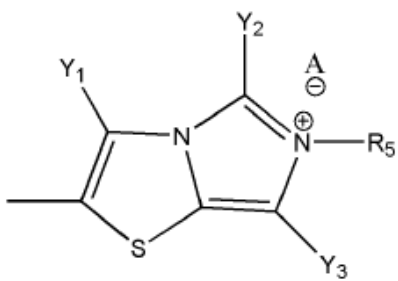
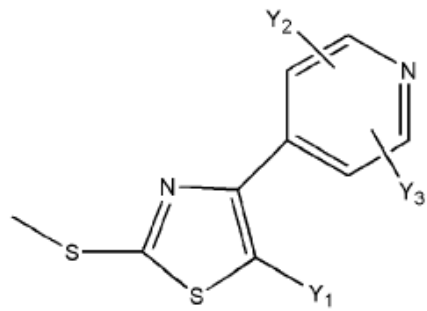
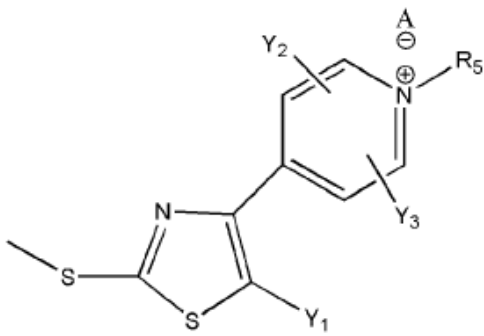


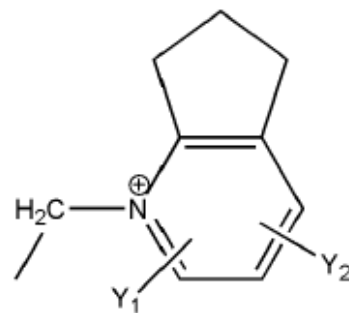
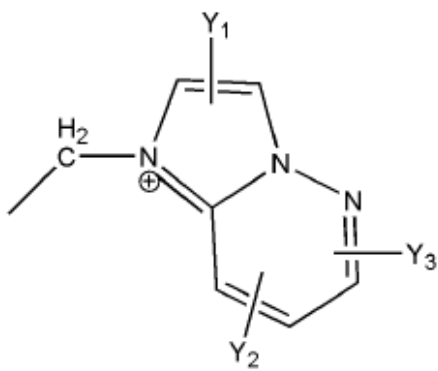
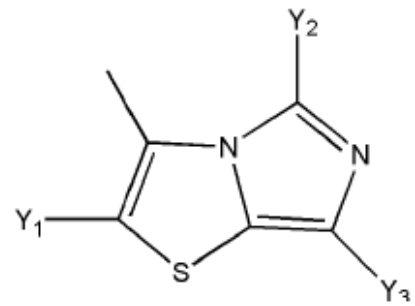
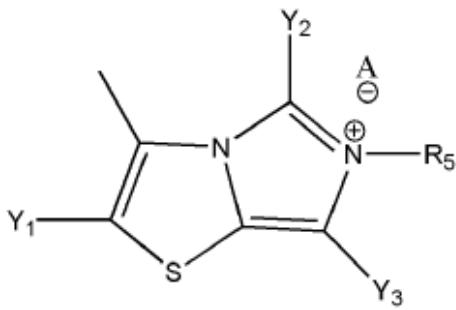
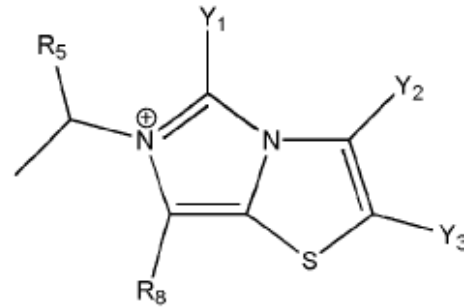
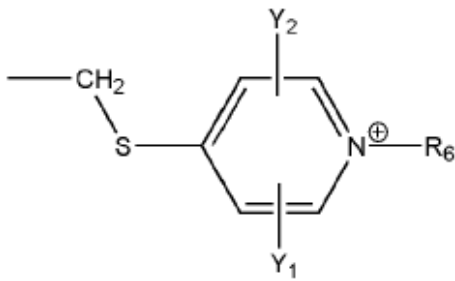
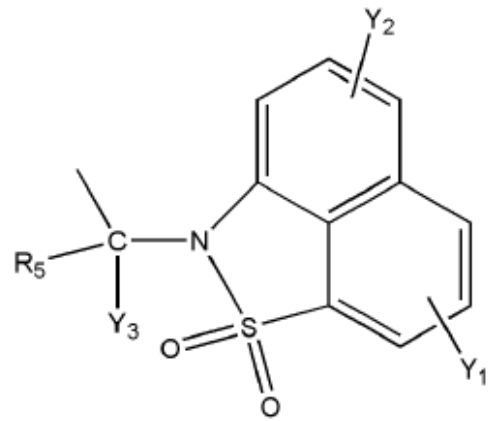
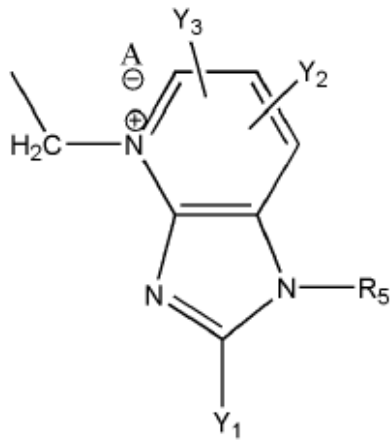
en la que, Z representa CH<sub>2</sub>, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, CHCH<sub>3</sub>, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, u O; -X<sub>1</sub> representa: -H, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> -OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -Cl, -F, -Br, -I, -HC=CHCH<sub>3</sub>, -HC=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -NHR<sub>7</sub>,

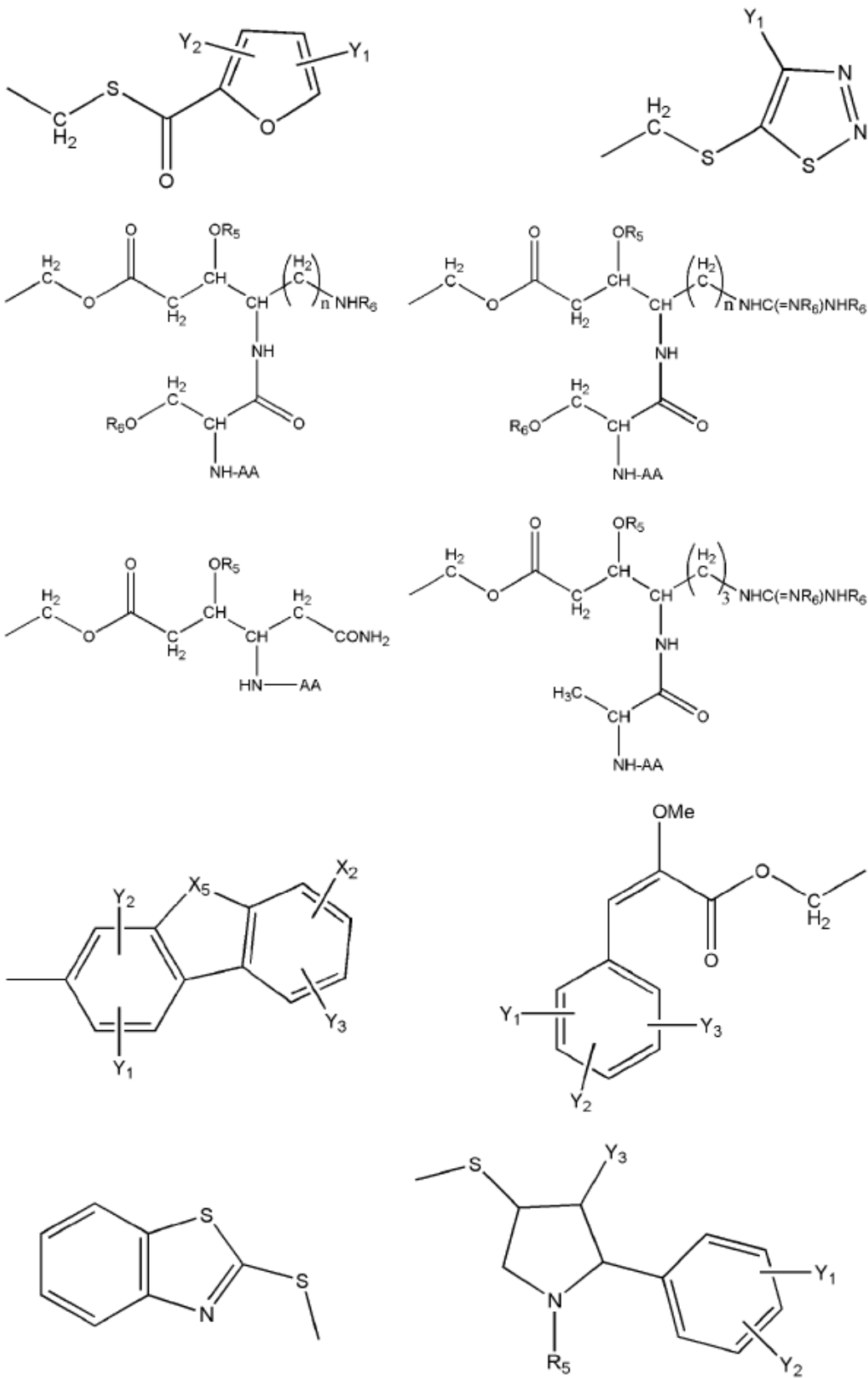


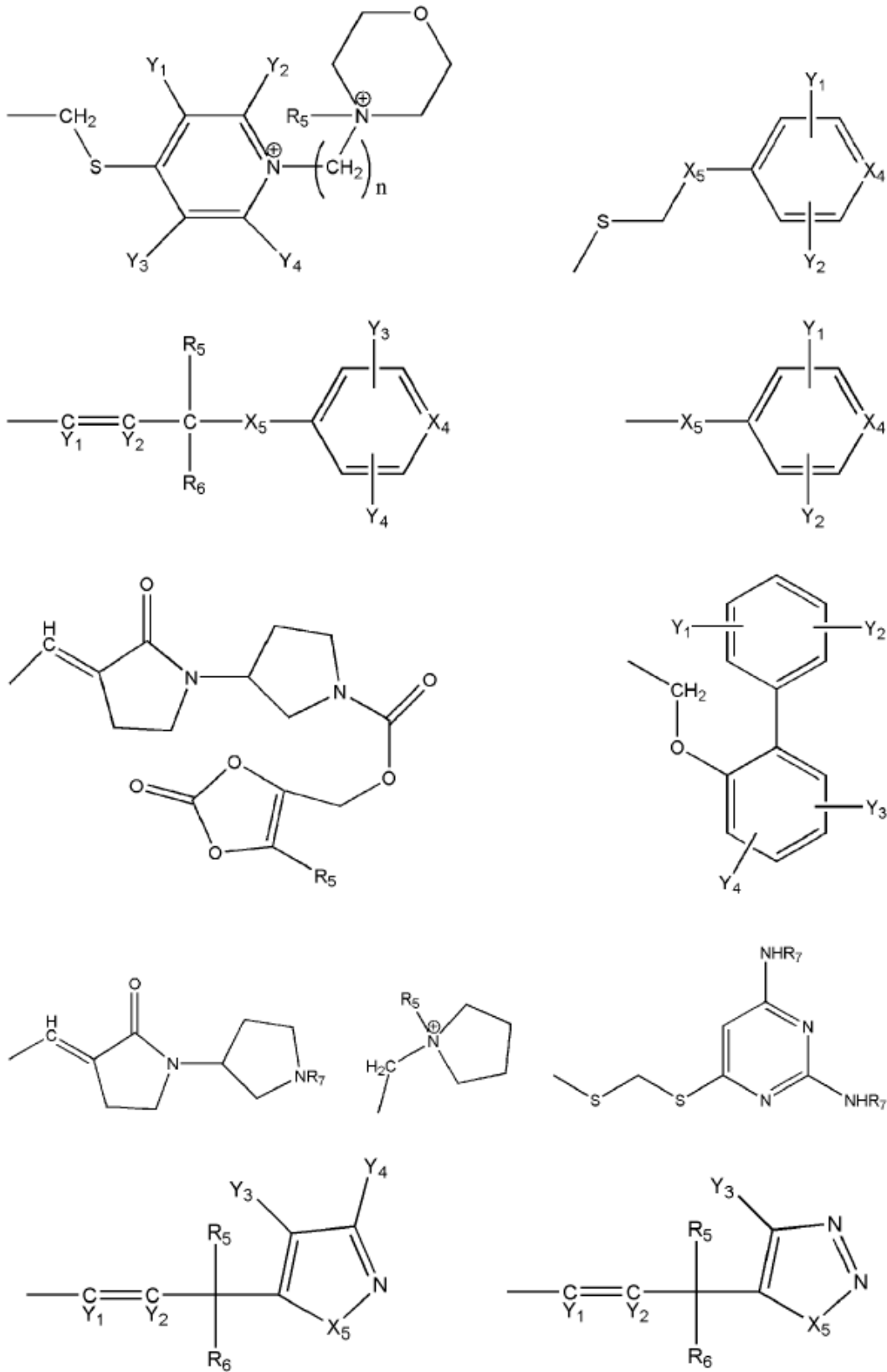


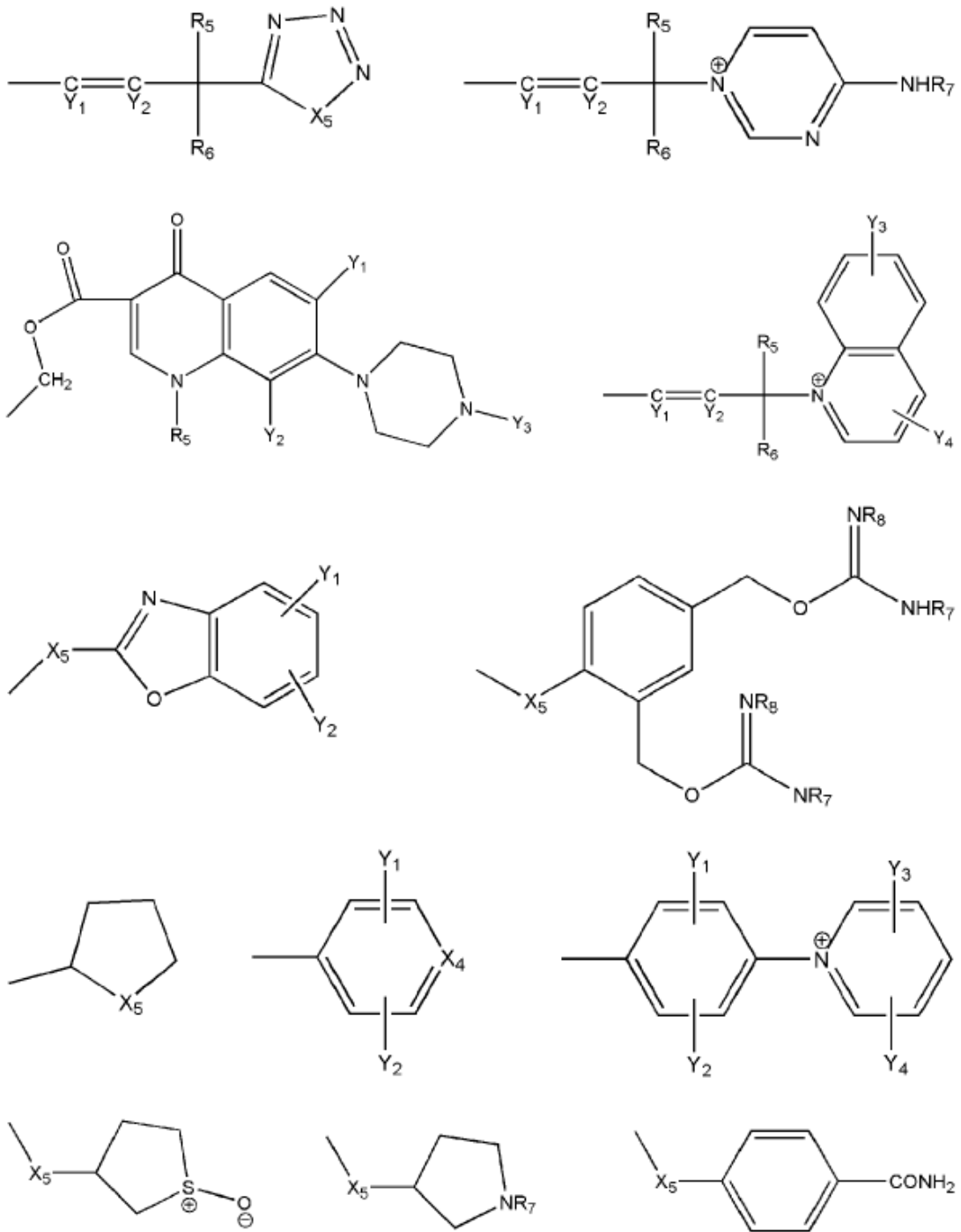
...



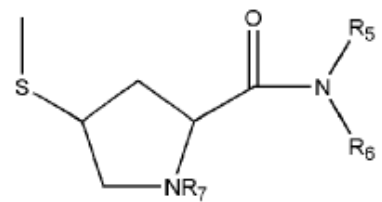
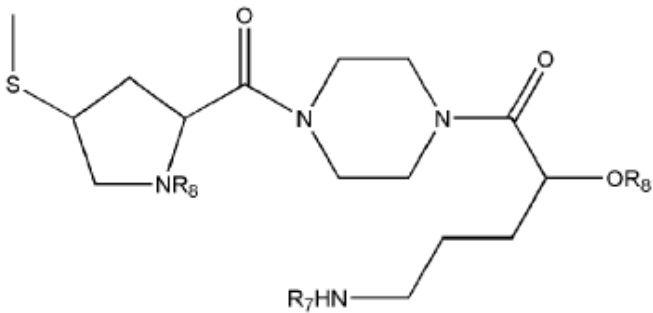
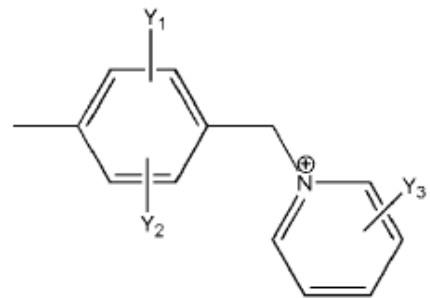
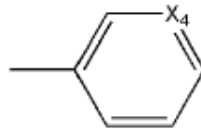
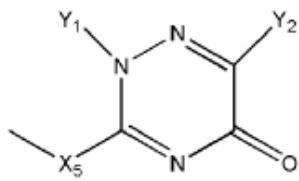
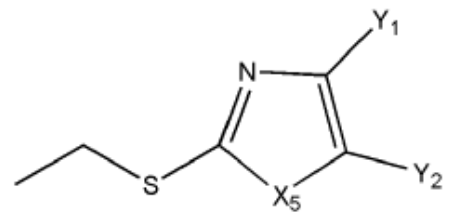
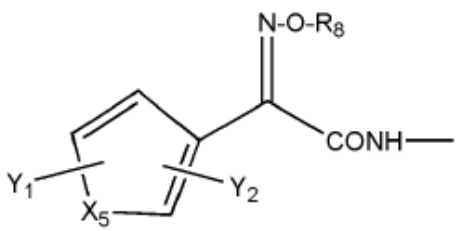
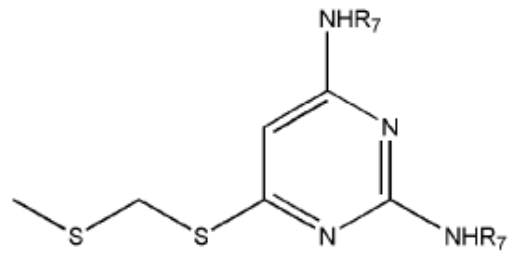
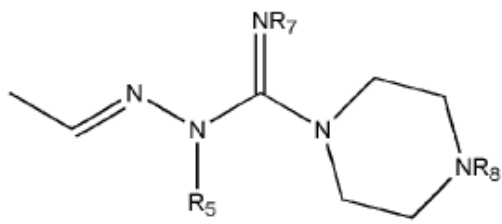
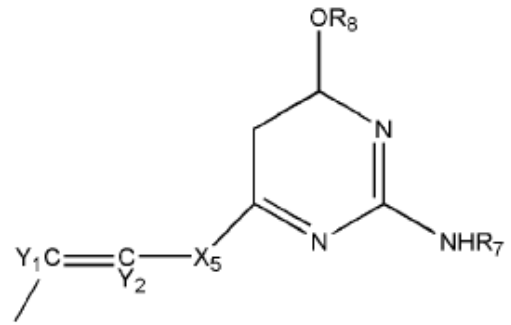
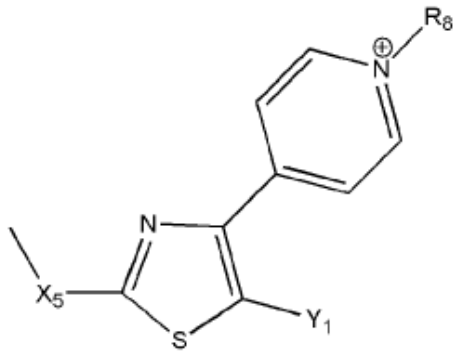


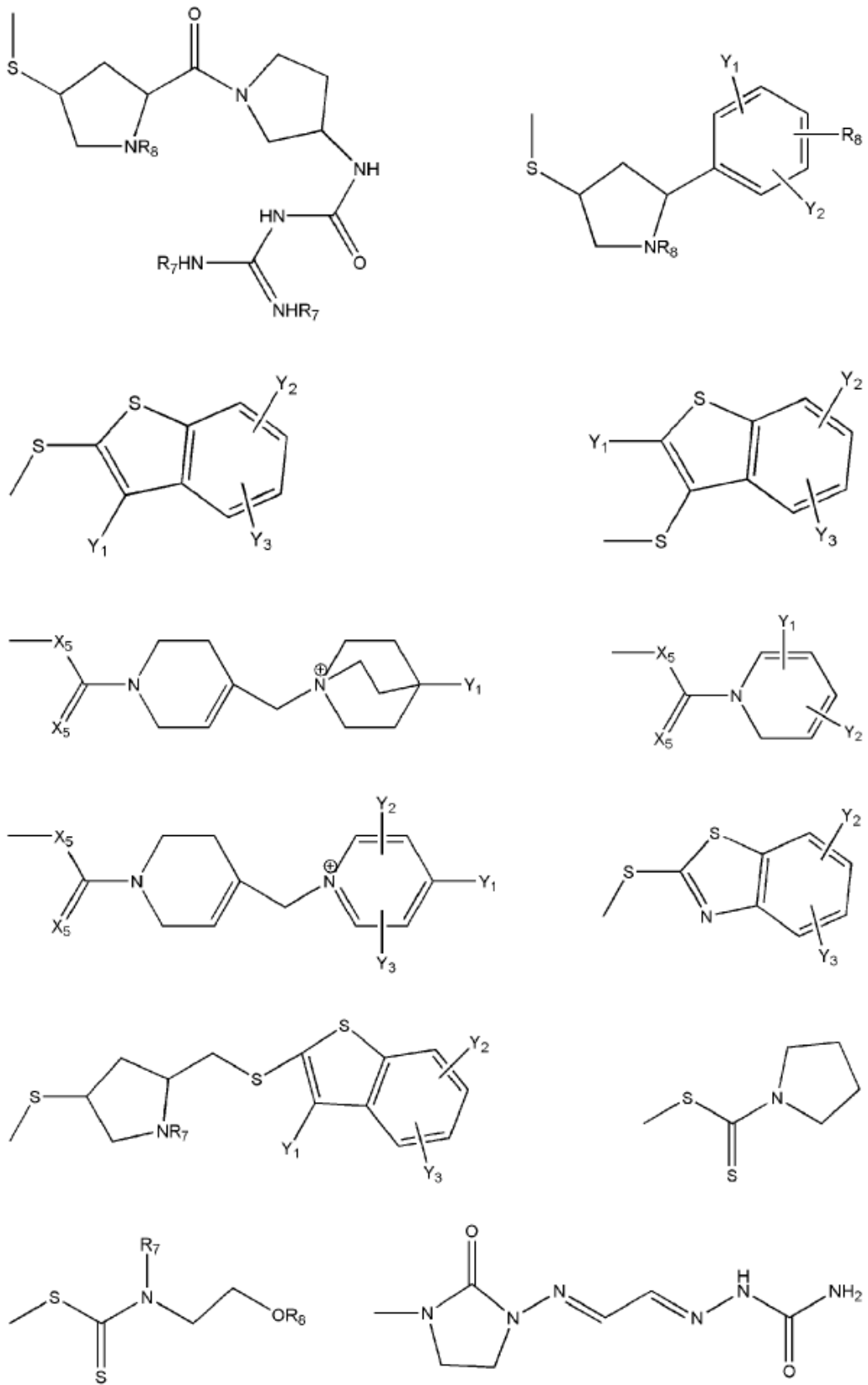


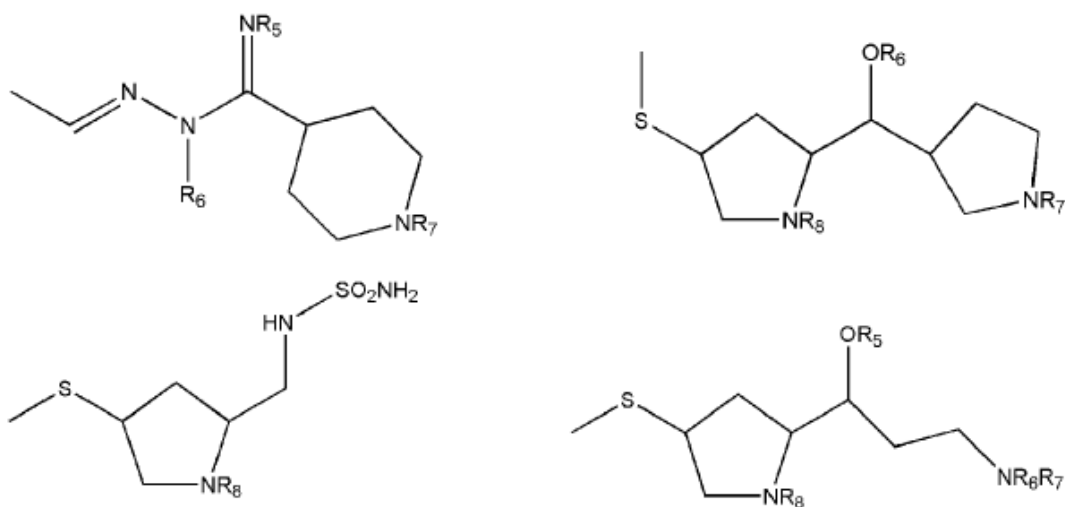




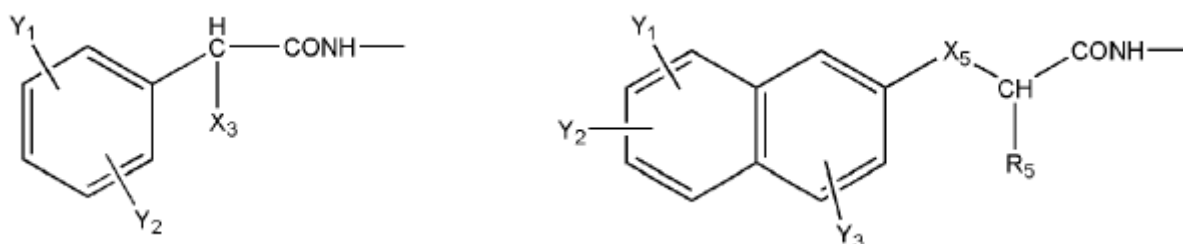


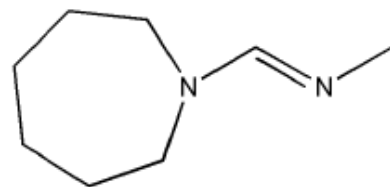
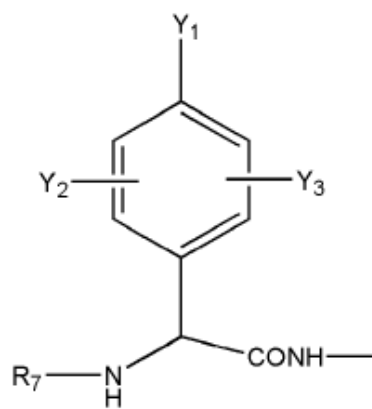
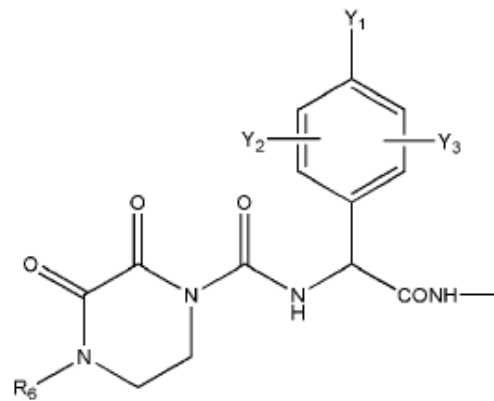
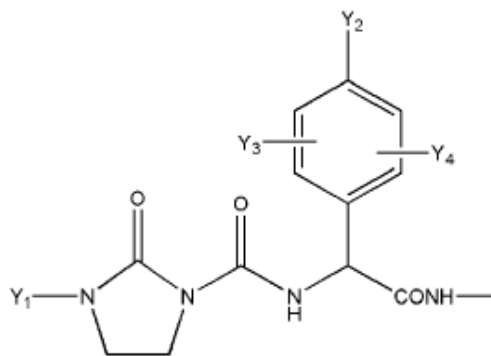
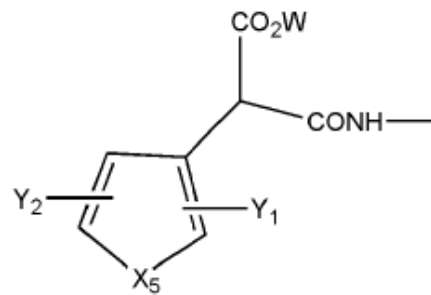
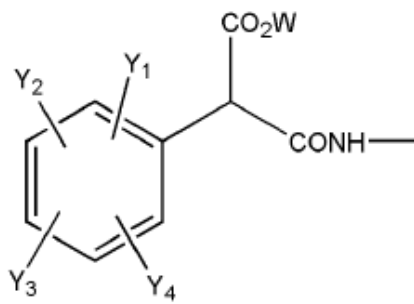
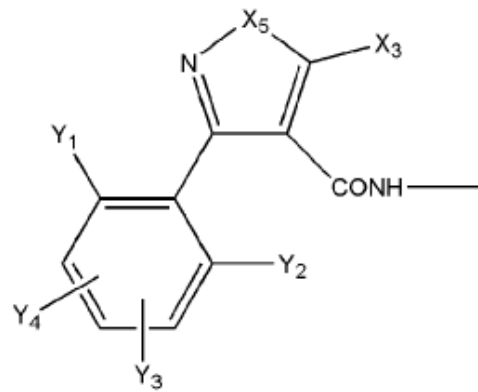
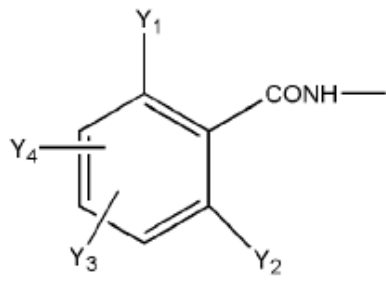


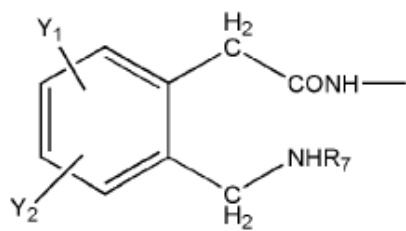
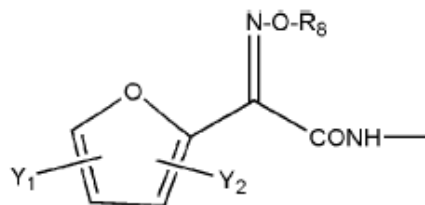
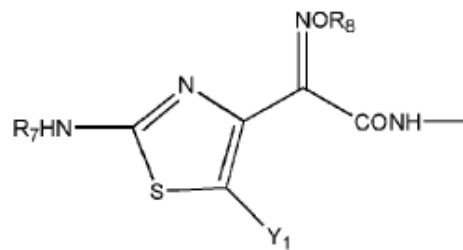
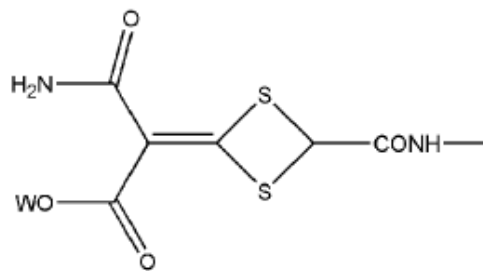
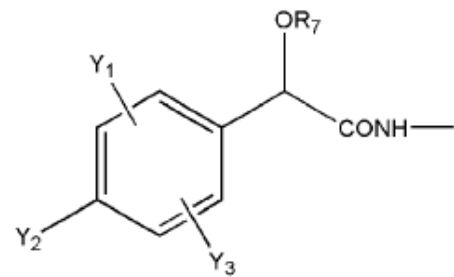
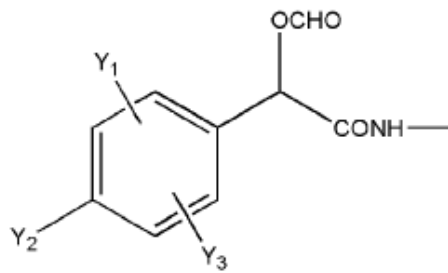
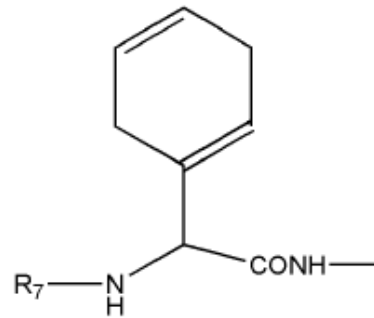
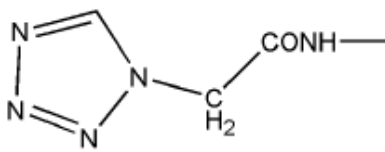
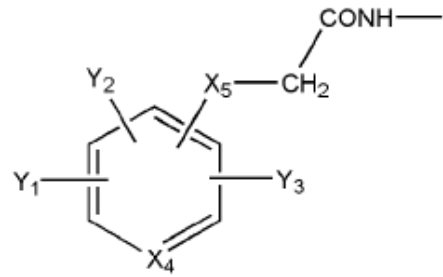
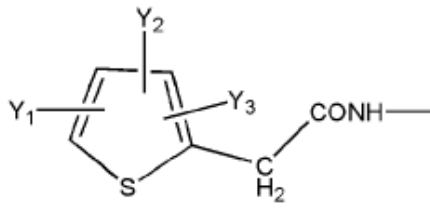


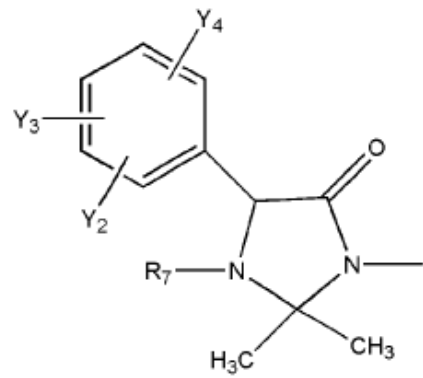
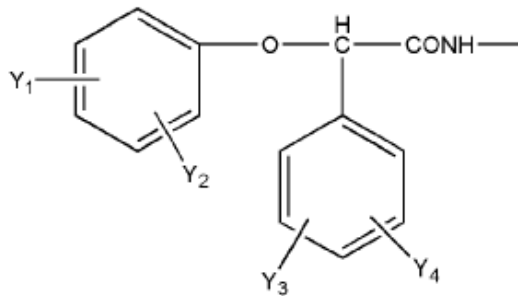
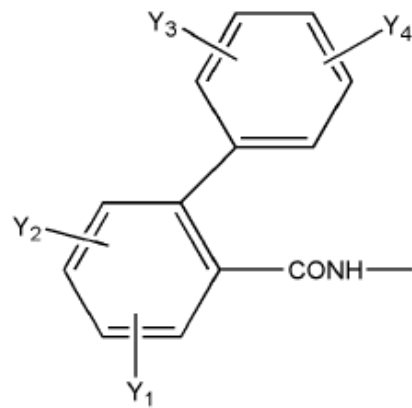
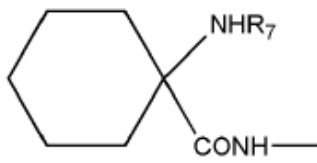
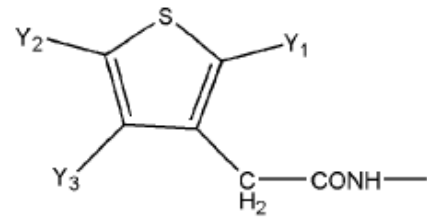
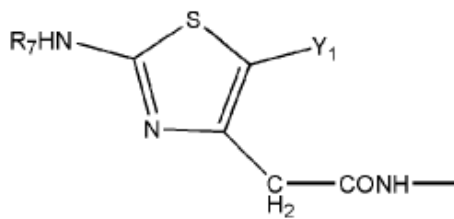
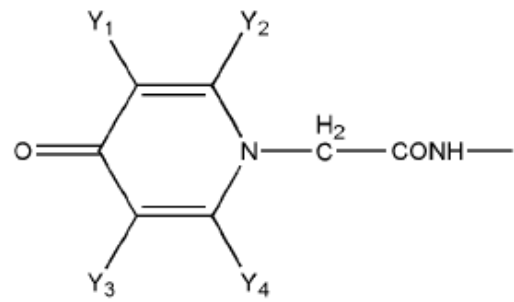
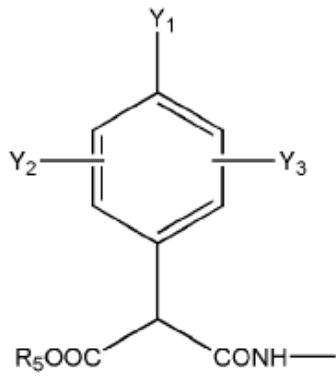


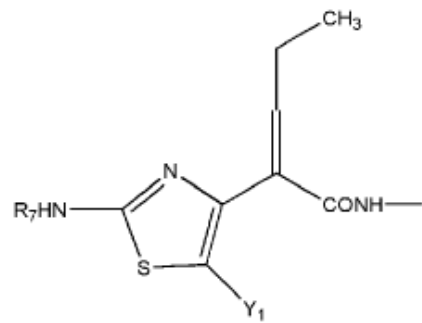
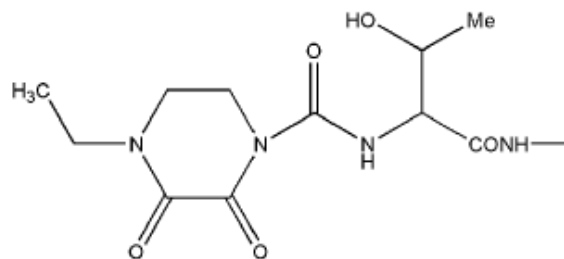
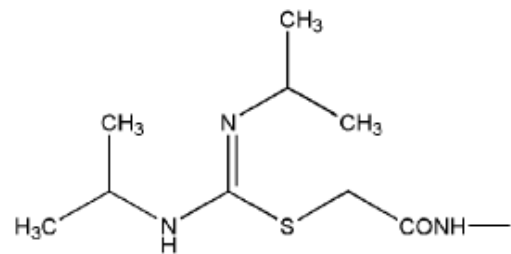
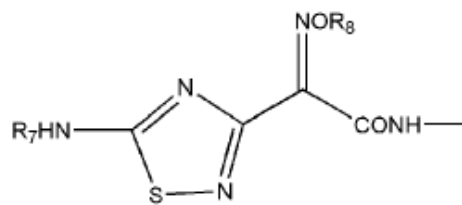
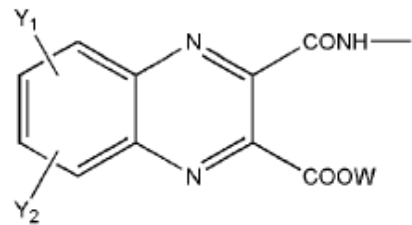
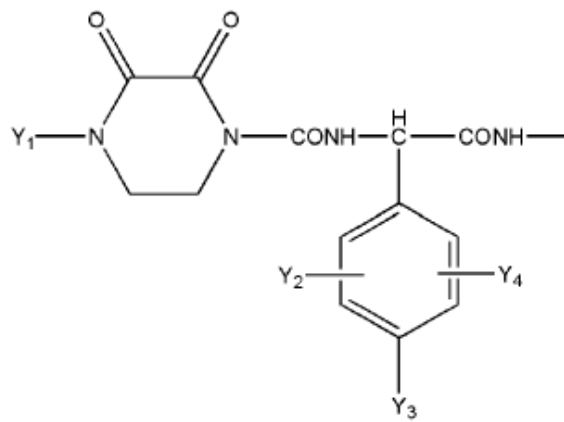
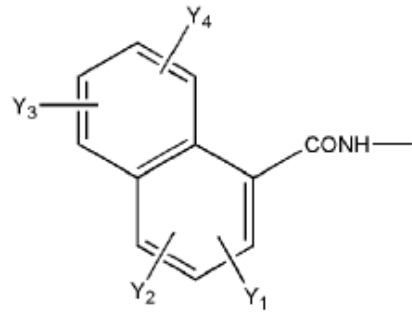
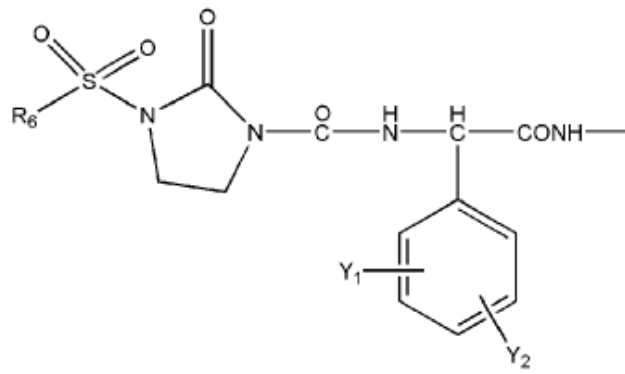
en las que, Z representa O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, o CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>5</sub> representa H, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O R<sub>6</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, Br, I, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo  
 5 que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo , CO-W, o W; R<sub>6</sub> representa H, F, Cl, Br, I, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>,  
 COR<sub>5</sub>, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,  
 residuos arilo o heteroarilo , CO-W, o W; R<sub>7</sub> representa H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, COR<sub>6</sub>,  
 COR<sub>5</sub> CO-W, o W; R<sub>8</sub> representa H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, CH(NHR<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,  
 10 CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOR<sub>6</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)COOR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>6</sub>, COR<sub>6</sub>, COR<sub>5</sub>, CO-W, o W; X representa CH<sub>2</sub>, S, NH, o O;  
 X<sub>2</sub> representa H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OR<sub>8</sub>, Cl, F, Br, I, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>,  
 CH<sub>2</sub>COOR<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SO<sub>3</sub>R<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquiltiol C<sub>1-8</sub>, alquilamina C<sub>1-8</sub>, o alquiloxi C<sub>1-8</sub>; X<sub>3</sub>  
 representa H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>8</sub>, Cl, F, Br, I, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>,  
 CH<sub>2</sub>COOR<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SO<sub>3</sub>R<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquiltiol C<sub>1-8</sub>, alquilamina C<sub>1-8</sub>, o alquiloxi C<sub>1-8</sub>; X<sub>4</sub>  
 15 representa N, CH , o CY<sub>1</sub>; X<sub>5</sub> representa CH<sub>2</sub>, S, O o NH; Y<sub>1</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
 C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>2</sub> representa H, OH, OW, OCOW, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>,  
 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, F, Br, I, o Cl;  
 20 Y<sub>3</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 CN,CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub> R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>4</sub> representa H, OH,  
 OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub> SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>  
 NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub>, F, Br, I, o Cl; AA representa aminoácidos; n=0, 1, 2, 3, 4, 5,  
 6,...; R<sub>s</sub>-representa:

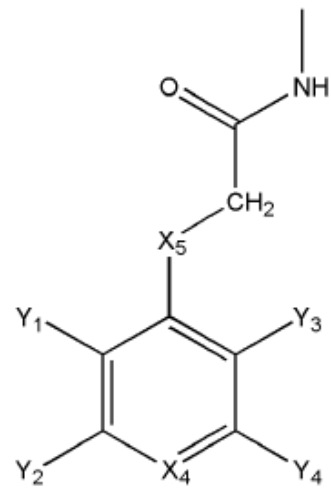
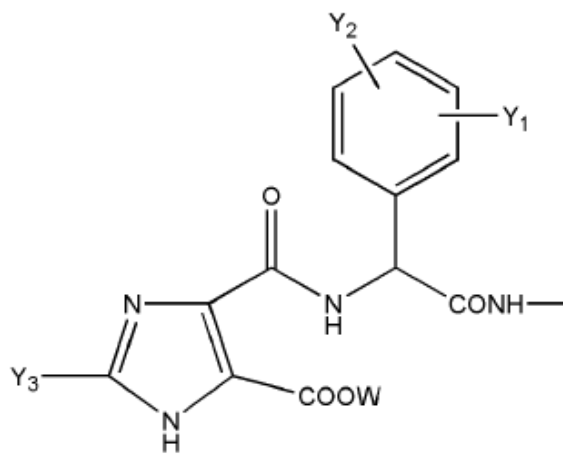
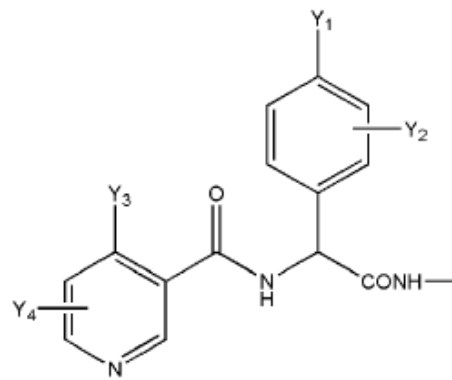
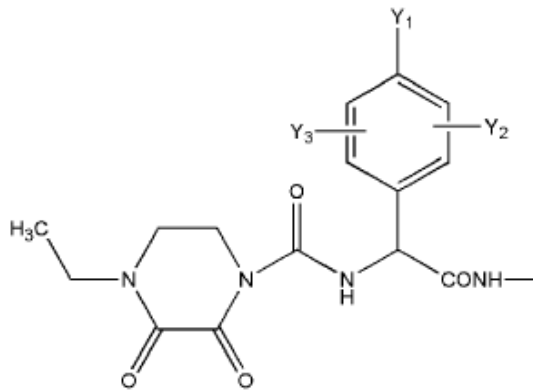
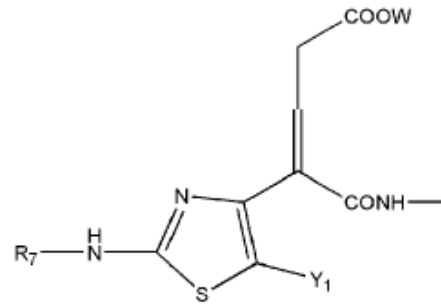
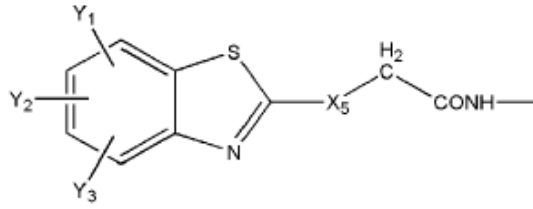




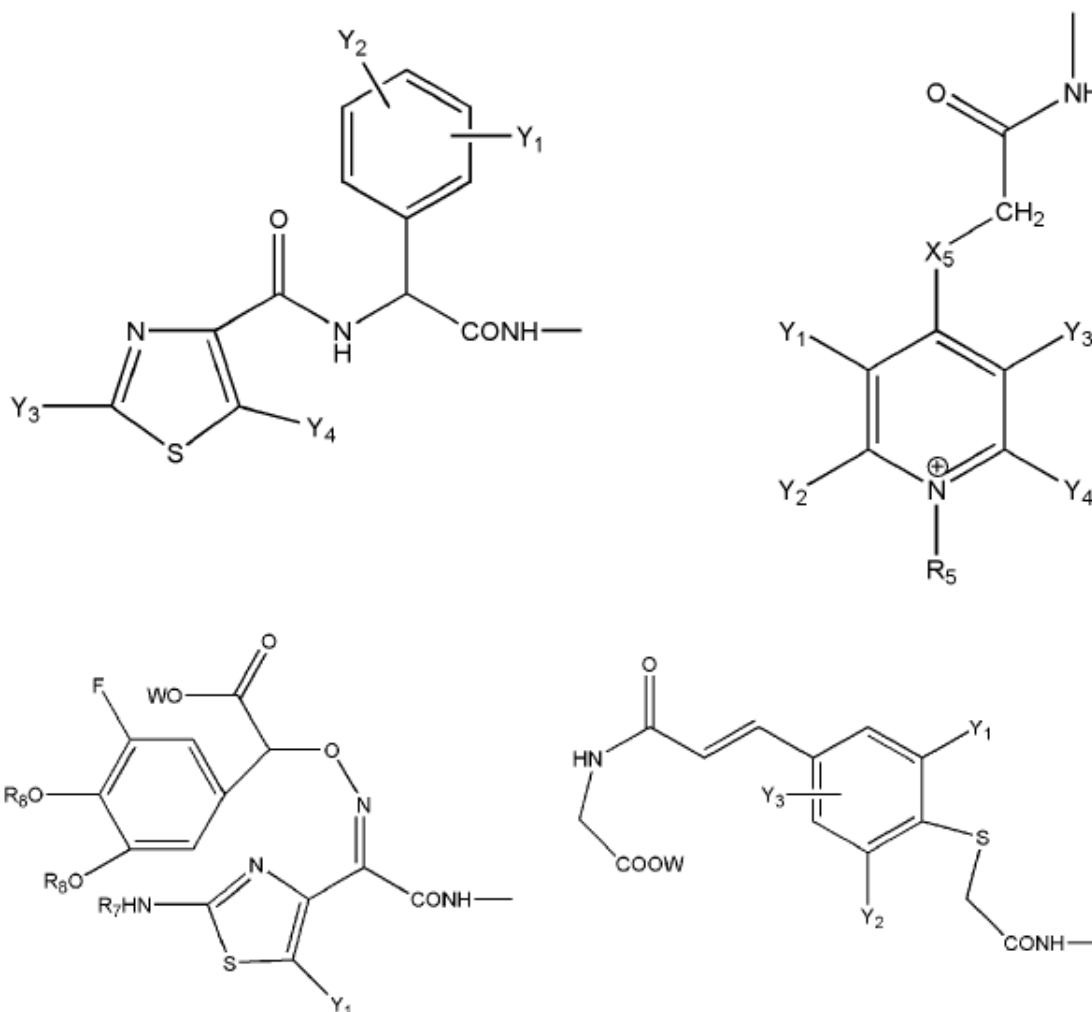






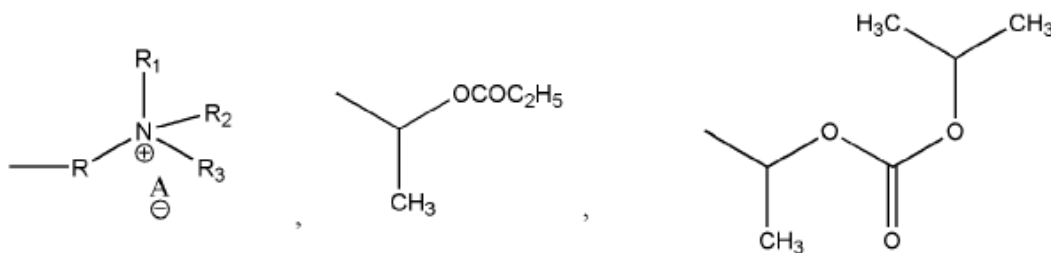






$R_6$  OOCCH(NHR<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH-,  $R_6$ OOCCH(NHR<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SCONH-, CF<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub> CONH-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CONH-,  
 CHF<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CONH-, CH<sub>2</sub>FSCH<sub>2</sub>CONH-, NH<sub>2</sub>COCHF<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub> CONH-, R<sub>7</sub>NHCH(COOW)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CONH-,  
 CNCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CONH-, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH-, R<sub>7</sub>N=C(NHR<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, R<sub>7</sub>N=C(NHR<sub>7</sub>)NHCO-, CH<sub>3</sub>C(Cl)=CHCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>  
 5 CONH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OR<sub>6</sub>)-, CNCH<sub>2</sub>CONH-, CNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, R<sub>7</sub>N=C(NHR<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub> SCH<sub>2</sub> CONH-, CH<sub>3</sub>  
 CH(OH)-, CH<sub>3</sub> CH(OR<sub>8</sub>)-, CH<sub>3</sub>CH(Y<sub>1</sub>)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, o CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH-. En las que, n o m=0, 1,  
 2, 3, 4, 5, 6, ...; X<sub>3</sub> representa H, N<sub>3</sub>, SO W, F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, COOW, OW, o W; X<sub>4</sub> representa  
 N, CH, o CY<sub>1</sub>; X<sub>5</sub> representa CH<sub>2</sub>, S, O o NH; R<sub>5</sub> representa H, -CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 10 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>, Cl, F, Br, I, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de  
 carbono, residuo ario o heteroarilo, CO-W, o W; R<sub>6</sub> representa H, F, Cl, Br, I, 2-oxo-1-imidazolidinilo, uno de cualquier  
 residuo alquilo, alquiloxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos aril (fenil, 5-indanil, 2,3-  
 dihidro-1H-inden- 5-il, et al.) o heteroaril (4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-il, et al.); R<sub>7</sub> representa H, F, Cl, Br, I,  
 CH<sub>3</sub>NHCOCH<sub>2</sub>CH(NHR<sub>8</sub>)CO, R<sub>5</sub>N=C(NHR<sub>6</sub>)NHCO-, COCH<sub>3</sub>, COR<sub>6</sub>, PO(OR<sub>5</sub>)OR<sub>6</sub>, uno de cualquier residuo alquilo,  
 alquiloxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, CO-W, o W; R<sub>8</sub>  
 15 representa H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub> Cl,  
 CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>I, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, COR<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, PO(OR<sub>5</sub>)OR<sub>6</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> COOR<sub>6</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)COOR<sub>6</sub>,  
 CH<sub>2</sub>COOR<sub>6</sub>, CO-W, o W; Y<sub>1</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>,  
 OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH=CHCONHCH<sub>2</sub>COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>,  
 CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, COOR<sub>5</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>2</sub> representa H, OH, OW, OCOW, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>,  
 20 OCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH=CHCONHCH<sub>2</sub>COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>,  
 CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, COOR<sub>5</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>3</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
 CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH=CHCONHCH<sub>2</sub> COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  
 CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, COOR<sub>5</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>4</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>,  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR<sub>6</sub>COR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, COR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>,  
 25 CH=CHCONHCH<sub>2</sub>COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub> CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, COOR<sub>5</sub>, F, Br, I, o Cl; -W

representa -H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, o uno de los siguientes residuos:



5 En las que, R<sub>1</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R<sub>3</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo o heteroarilo; R representa una cadena ramificada o lineal, -(SCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, residuos arilo o residuos heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ...; R<sub>s</sub> y Y tomados juntos son R<sub>6</sub>OCH<sub>2</sub>C(R<sub>5</sub>)=; A- representa Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, citrato, o cualquier ion negativo. Todos los enlaces dobles pueden ser cis o trans. Todos los grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> tienen cadenas ramificadas o lineales y pueden incluir átomo de C, H, O, S, o N y pueden tener enlaces sencillos, dobles, y triples. Cualquiera de los grupos CH<sub>2</sub> se puede sustituir por O, S, o NH.

15 La absorción del fármaco ya sea del tracto gastrointestinal u otros sitios, requiere el paso del fármaco en una forma molecular a través de la membrana de barrera. El fármaco se debe disolver primero, y si el fármaco posee las propiedades biofarmacéuticas deseables, pasará de una región de alta concentración a una región de baja concentración a través de la membrana hacia la sangre o la circulación general. Todas las membranas biológicas contienen lípidos como constituyentes principales. Las moléculas que juegan los papeles dominantes en la formación de la membrana tienen grupos principales altamente polares que contienen fosfato y, en la mayoría de los casos, dos colas hidrocarbonadas altamente hidrófobas. Las membranas son bicapas, con los grupos principales hidrófilos mirando hacia fuera en las regiones acuosas a cada lado. Los fármacos muy hidrófilos no pueden pasar la capa hidrófoba de una membrana y los fármacos muy hidrófobos permanecerán en la capa hidrófoba como parte de la membrana debido a sus similitudes y no pueden entrar eficientemente en el citosol en el interior.

25 El objetivo de esta invención es hacer que los antibióticos betalactámicos se puedan administrar por vía transdérmica (aplicación tópica) aumentando su velocidad de penetración a través de la barrera cutánea. Estos nuevos profármacos de antibióticos betalactámicos tienen dos características estructurales en común: tienen una parte lipófila (que puede formarse mediante el uso de alcoholes lipófilos para proteger los grupos carboxilo y los ácidos lipófilos para proteger grupos amino, hidroxilo o guanidino u otros grupos hidrófilos de antibióticos betalactámicos) y un grupo de amina primaria, secundaria o terciaria que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. Dicho equilibrio hidrófilo-lipófilo es necesario para un paso eficaz a través de la membrana de barrera [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227(1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos en agua y la parte lipófila ayudará a los profármacos a entrar en la membrana lipófila y la barrera cutánea. Cuando estos nuevos profármacos se administran por vía transdérmica en una forma de dosificación tal como solución, pulverización, loción, ungüento, emulsión o gel, se disolverán inmediatamente en la humedad de la superficie de la piel. La carga positiva sobre los grupos amino de estos profármacos se unirá a la carga negativa sobre el grupo principal de fosfato de membrana. De este modo, la concentración local del exterior de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos entran en la membrana, la parte hidrófila empujará el profármaco dentro del citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida. Las velocidades de penetración de algunos profármacos a través de la piel humana se midieron in vitro usando células de Franz modificadas, que se aislaron a partir de tejido cutáneo humano (360-400 μm de espesor) de las zonas anterior y posterior del muslo. El fluido receptor consistió en 2 ml de albúmina de suero bovino al 2% en solución salina normal y se agitó a 600 rpm. Las cantidades acumulativas de estos profármacos y sus fármacos parentales que penetraban en la piel en función del tiempo se determinaron por un método específico de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados usando un donante que consiste en una solución o suspensión al 10% de algunos de los profármacos y antibióticos betalactámicos en 0.2 mL de solución reguladora de fosfato (0.2M) de pH 7.4 se muestran en la Figura 1, Figura 2, Figura 3 y Figura 4. Los valores de flujo aparente de 2.52 mg, 1.75 mg, 2.12 mg, 1.27 mg, 1.35 mg, 1.43 mg, 2.22 mg, 1.02 mg, 0.82 mg, 1.24 mg, 1.32 mg, 1.15 mg, 1.07 mg, 1.45 mg, 1.52 mg, 1.65 mg, 0.93 mg, 1.02 mg, 0.53 mg, 0.81 mg, 0.85 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.015 mg, 0.001 mg, mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.001 mg, 0.016 mg, 0.018 mg, 0.010 mg, 0.015 mg, 0.001 mg, 0.010 mg, y 0.25 mg/cm<sup>2</sup>/h se calcularon para éster 2-dietilaminoetilico del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilánico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetilico del ácido alilmercaptometilpenicilánico clorhidrato,

éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolina-4-carboxamido)penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -acetamidofenilacetamidopenicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico d- $\alpha$ -[(imidazolidin-2-on-1-il)carbonilamino]bencilpenicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6R-[2-[3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-imidazolidinecarboxamido]-2-fenilacetamido]penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)-a-fenilacetamidopenicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[(hidroxifenilacetil)amino]-3-[[[1-metil-1h-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[[2-tienilacetil]amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[[2-(acetilaminometil)fenil]acetil]amino]-3-[[[1-(etoxilcarbonilmetil)-1h-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[[2-(acetilaminofenilacetil)amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[[4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil]carbonil]amino](4-acetoxifenil)acetil]amino]-3-[[[1-metil-1h-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-(z)-metoxiimino]acetamido]-3-(metoximetil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-(z)-etoxycarbonilmetoxi]imino]acetamido]-3-(vinil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, penicilina V, penicilina O, metecilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, ampicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilio, cefalotina, cefamandol, cefuroxima, cefoxitina, ceforanida, cefaclor, cefotaxima, ceftizoxima, cefoperazona, cefpodoxima proxetil o cefixima se difunden a través de la piel humana. Los resultados sugieren que la mayoría de los profármacos de los antibióticos se difunden a través de la piel humana cien veces más rápido que los antibióticos originales. Sólo cefpodoxima proxetil tiene una tasa de penetración en la piel muy alta. La razón es que la cefpodoxima tiene un grupo amino cargado positivo y una parte lipófila. Watts, et al. (Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,191,143 y 5,929,086) han demostrado que la administración tópica de cefpodoxima proxetil es eficaz para el tratamiento de una enfermedad bacteriana sistémica, pero no conocían la razón en ese momento. Los resultados sugieren que la carga positiva sobre el grupo dialquilaminoetilo tiene un papel muy importante en el paso del fármaco a través de la membrana y la barrera de la piel. La carga positiva sobre los grupos amino de estos profármacos se unirá a la carga negativa sobre el grupo principal de fosfato de membrana. Esta unión perturba un poco la membrana y puede hacer algo de espacio para la parte lipófila del profármaco. Cuando las moléculas de membrana se mueven, la membrana puede "agrietarse" un poco debido a la unión del profármaco. Esto permitirá que el profármaco se inserte en la membrana. A pH 7.4, sólo se protona aproximadamente el 99% del grupo amino. Cuando el grupo amino no se protona, la unión entre el grupo amino del profármaco y el grupo principal de fosfato de membrana se disociará, y el profármaco entrará completamente en la membrana. Cuando el grupo amino del profármaco se desplaza al otro lado de la membrana y de este modo se vuelve protonado, entonces el profármaco es arrastrado al citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida.

Se estudiaron las tasas de penetración in vivo a través de la piel y la barrera hematoencefálica de ratones sin pelo intactos. El donante consistió en una solución al 20% de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolina-4-carboxamido)penicilínico clorhidrato y éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico clorhidrato 1 mL de isopropanol aplicado a 10 cm<sup>2</sup> en la espalda de los ratones sin pelo. Después de 2 horas, los ratones fueron sacrificados. Se adicionaron 5 ml de metanol 1 g de sangre homogeneizada, hígado, riñón, músculo o cerebro. Las muestras se centrifugaron durante 5 minutos y se analizaron por HPLC. La cantidad de fármacos originales es de 50 +/-7  $\mu$ g/g en sangre, 40 +/-5  $\mu$ g/g en hígado, 35 +/-5  $\mu$ g/g en riñón, 40 +/-6  $\mu$ g/g en músculo, 20 +/-5  $\mu$ g/g en cerebro para la metecilina, 55 +/-7  $\mu$ g/g en sangre, o 38 +/-5  $\mu$ g/g en hígado, 36 +/-5  $\mu$ g/g en riñón, 32 +/-4  $\mu$ g/g en músculo, 18 +/-5  $\mu$ g/g en cerebro para la oxacilina, y 45 +/-7  $\mu$ g/g en sangre, o 34 +/-5  $\mu$ g/g en hígado, 32 +/-5  $\mu$ g/g en riñón, 30 +/-4  $\mu$ g/g en músculo, 16 +/-5  $\mu$ g/g en cerebro para la cloxacilina. Los resultados muestran que estos profármacos tienen una tasa de penetración muy alta de barrera hematoencefálica.

Los estudios de hidrólisis en plasma in vitro, 10 mg del profármaco se disolvieron en 0.1 ml de solución reguladora de fosfato 0.2 M pH 7.4 y se adicionó 1 ml de plasma humano en la mezcla, precalentado a 37°C. La mezcla se mantuvo en un baño de agua a 37°C, y a intervalos de 2 minutos. Se retiraron 0.2 ml de muestras y se adicionaron a 0.4 ml de metanol para precipitar la proteína plasmática. Las muestras se centrifugaron durante 5 minutos y se analizaron por HPLC. La semivida de los profármacos es 8+/- 1 min., 8+/- 1 min., 10+/- 1 min., 12+/- 1 min., 8+/- 1 min., 12+/- 1 min., 10+/- 1 min., 9+/- 1 min., 13+/- 1 min., 15+/- 1 min., 9+/- 1 min., 10+/- 1 min., 8+/- 1 min., 7+/- 1 min., 9+/- 1 min., 8+/- 1 min., 10+/- 1 min., 11+/- 1 min., 12+/- 1 min., 8+/- 1 min., y 9+/- 1 min. para éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilánico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido alilmercaptometilpenicilínico clorhidrato,

éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolina-4-carboxamido)penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -acetamidofenilacetamidopenicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico D- $\alpha$ -[(imidazolidin-2-on-1-il)carbonilamino]bencilpenicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6R-[2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinecarboxamido]-2-fenilacetamido]penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-D(-)-a-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)- $\alpha$ -fenilacetamidopenicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[(hidroxifenilacetil)amino]-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[2-(acetilaminometil)fenil]acetil]amino]-3-[[1-(etoxilcarbonilmetil)-1H-tetrazol-5-il]thio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[(acetilaminofenilacetil)amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7- -[[[[[4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil]carbonil]amino](4-acetoxifenil)acetil]amino]-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-((Z)-metoxiimino)acetamido]-3-(metoximetil) -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-(Z)-etoxicarbonilmetoxi]imino]acetamido]-3-(vinil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato.

Para estudiar la eficacia del tratamiento con antibióticos tópicos en vacas lactantes con mastitis clínica, se reclutaron 90 vacas lecheras lactantes. Se consideró que el tratamiento bacteriológico se había logrado si las muestras tomadas del trimestre afectado el día 17 y el día 22 estaban libres de las especies bacterianas aisladas en la muestra de pretratamiento. La curación clínica se definió como la desaparición de los signos clínicos de la enfermedad que se observaron el día 1 antes del tratamiento, es decir, el retorno a la ingesta normal, temperatura rectal <39.0°C, buen estado general, ausencia de edema de la ubre, apariencia normal de la leche y rendimiento normal de la leche. 500 mg de clorhidrato del éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilánico clorhidrato (penicilina V-DAEE), éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico clorhidrato (metecilina-DAEE), o éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato (ceftizoxima-DAEE) en 10 ml de solución reguladora de fosfato pH 7.4 (0.2 M) se pulverizaron sobre la piel de la ubre dos veces al día. Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Tasas de curación clínica del tratamiento tópico de la mastitis de vaca con los nuevos profármacos de los antibióticos.

Profármacos	Número de vacas	Tasa de curación (%)			
		Día 3	Día 8	Día 17	Día 22
Penicilina V-DAEE	30	50	90	93	97
Meticilina-DA EE	30	43	90	97	100
Ceftizoxima-D AEE	30	53	93	99	100

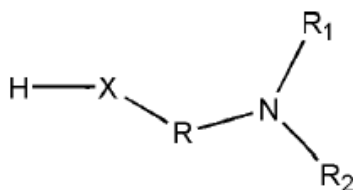
Tabla 2. Tasas de curación bacteriológica (día 22) del tratamiento tópico de la mastitis de vaca con los nuevos profármacos de antibióticos.

Patógenos		Profármacos		
		Penicilina V-DAEE	Meticilina-DA EE	Ceftizoxima-DA EE
Staphylococcus aureus	Número de vacas	6	5	6
	No. curado (%)	4 (67%)	4 (80%)	5 (83%)
Streptococcus uris	Número de vacas	10	10	11
	No. curado (%)	8 (80%)	7 (70%)	9 (82%)
E. coli	Número de vacas	8	10	8
	No. curado (%)	7(87.5%)	8 (80%)	7(87.5%)
Coagulasa negativa staphylococci	Número de vacas	9	7	8
	No. curado (%)	7(78%)	6(85.7%)	7(87.5%)
Enterobacteriaceae	Número de vacas	7	8	6
	No. curado (%)	6 (85.7)	6 (75%)	5(83.3%)

Los profármacos han demostrado tasas de curación clínica y bacteriológica muy elevadas.

- 5 Después de 1 hora de aplicación tópica, las muestras de leche se tomaron y se analizaron. La cantidad de fármacos originales es de 80 +/-7 µg/g en leche para penicilina V, 75 +/-6 µg/g de meticilina, y 70 +/-7 µg/g para ceftizoxima. Los resultados han demostrado que estos profármacos tienen una tasa de penetración muy alta de la barrera de la sangre-leche. Sus tasas de penetración muy altas de la barrera de sangre-leche o hematoencefálica las hacen muy valiosas para el tratamiento del cerebro, los senos, la glándula prostática y otras infecciones.
- 10 La pared celular de bacterias gramnegativas contiene una membrana externa (lipófila) y periplasma (hidrófila) que hacen que muchos antibióticos sean insuperables. Estos nuevos profármacos de antibióticos betalactámicos tienen una parte lipófila y una parte hidrófila que los hace altamente pasibles tanto a la membrana externa como al periplasma, de manera que pueden alcanzar fácilmente las proteínas de unión a la penicilina. En el muy exterior de la pared celular de bacterias grampositivas es un conjunto de carbohidratos característicos y proteínas que son hidrófilas. La parte hidrófila de los profármacos facilitará el paso de estos profármacos a través de la barrera de carbohidratos y proteínas para alcanzar las proteínas de unión a penicilina. Estos profármacos deben tener espectro de antibióticos muy amplio para ambas bacterias gramnegativas y bacterias grampositivas y tienen mucho menos problema de resistencia a antibióticos.
- 15

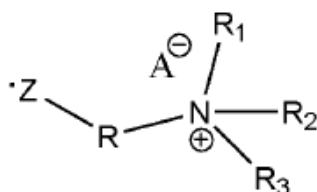
20 Los compuestos de fórmula general (1) "Estructura 1" indicados anteriormente se pueden preparar a partir de antibióticos betalactámicos (ácidos libres), por reacción con compuestos de la fórmula general (2) "Estructura 2" usando reactivos de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino)fosfonio, et al.



Estructura 2

5 en la que, R<sub>1</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R representa una cadena ramificada o lineal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -, residuos arilo o residuos heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ....; X representa O, S, o NH.

Cuando X representa O, los compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" indicados anteriormente se pueden preparar a partir de sales metálicas, sales base orgánicas o sales base inmovilizadas de antibióticos betalactámicos, por reacción con compuestos de la fórmula general (3) "Estructura 3":



Estructura 3

10 en la que, R<sub>1</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R<sub>3</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; Z representa F, Cl, Br, I, o p-toluenosulfonilo; A- representa Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, citrato, o cualquier ion negativo; y n=0,1,2,3,4,5...; R representa una cadena ramificada o  
15 lineal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -, residuos arilo o residuos heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ....; X representa O, S, o NH.

#### Efectos ventajosos

Estos profármacos de antibióticos betalactámicos tienen una parte lipófila y una parte hidrófila (los grupos amina que existen en la forma protonada a pH fisiológico). Los grupos amina cargados positivamente de estos profármacos tienen dos ventajas importantes. En primer lugar, hace que los profármacos sean solubles en agua; cuando estos nuevos profármacos se administran por vía transdérmica en una forma de dosificación tal como solución, pulverización, loción, unguento, emulsión o gel, se mezclarán con humedad sobre la piel, los ojos, el área genital, la boca, la nariz u otra parte del cuerpo inmediatamente. En segundo lugar, la carga positiva sobre el grupo amina de estos profármacos se unirá a la carga negativa en el grupo principal de fosfato de membrana. De este modo, la concentración local fuera de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Esta unión también perturbará un poco la membrana y podría hacer algo de espacio para la parte lipófila (por modificación de los grupos polares con grupos alquilo lipófilos) del profármaco. Cuando las moléculas de membrana se mueven, la membrana puede "agrietarse" un poco debido a la unión del profármaco. Esto permitirá que el profármaco se inserte en la membrana. A pH 7.4, sólo se protona aproximadamente el 99% del grupo amina. Cuando el grupo amino no se protona, la unión entre el grupo amino del profármaco y el grupo principal de fosfato de membrana se disociará, y el profármaco entrará completamente en la membrana. Cuando el grupo amino del profármaco se desplaza al otro lado de la membrana y se vuelve de este modo protonado, entonces el profármaco es arrastrado al citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida. Las altas tasas de penetración de las barreras de la piel, membrana, barreras hematoencefálica y sangre-leche las hacen muy valiosas para el tratamiento del cerebro, mama, próstata y otras infecciones. Estos profármacos tienen espectro de antibióticos muy amplio para ambas  
35 bacterias gramnegativas y bacterias grampositivas y tienen mucho menos problema de resistencia a antibióticos.

## Descripción de los dibujos

Figura 1: Cantidades acumuladas de clorhidrato de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilínico, clorhidrato de éster 2-dietilaminoetílico del ácido alilmercaptometilpenicilínico, clorhidrato de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico, clorhidrato de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolin-4-carboxamido)penicilínico, clorhidrato de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico, clorhidrato de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico, penicilina V, penicilina O, metecilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, que cruzan tejido de piel humana aislado en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo era solución reguladora de fosfato pH 7.4 (0.2 M).

Figura 2: Cantidades acumulativas de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -acetamidofenilacetamidopenicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico de D- $\alpha$ -[(imidazolidin-2-on-1-il)carbonilamino]bencilpenicilina clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6R-[2-[3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-imidazolidinecarboxamido]-2-fenilacetamido]penicilínico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)- $\alpha$ -fenilacetamidopenicilínico clorhidrato, Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico clorhidrato, ampicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina, cefalotina, que cruzan el tejido de piel humana aislado en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo era solución reguladora de fosfato pH 7.4 (0.2 M).

Figura 3: Cantidades acumulativas de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[(hidroxifenilacetil)amino]-3-[[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]tiolmetil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[[2-(acetilaminometil)fenil]acetil]amino]-3-[[[1-(etoxilcarbonilmetil)-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido clorhidrato 7-[(acetilaminofenilacetil)amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico, cefamandol, cefuroxima, cefoxitina, ceforanida, cefaclor, que cruzan tejido de piel humana aislado en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo era solución reguladora de fosfato pH 7.4 (0.2 M).

Figura 4: Cantidades acumulativas de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido clorhidrato 7-[[[4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil]carbonil]amino](4-acetoxifenil)acetil]amino]-3-[[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-((Z)-metoxiimino)acetamido]-3-(metoximetil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-((Z)-etoxicarbonilmetoxi)imino]acetamido]-3-(vinil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico clorhidrato, cefotaxima, ceftizoxima, cefoperazona, cefpodoxima proxetil, o cefixima, que cruzan tejido de piel humana aislado en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo era solución reguladora de fosfato pH 7.4 (0.2 M).

Figura 5. En la que, X representa O, S, o NH; Y representa H, OH, NHCHO, CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>NHC(=NR<sub>7</sub>)NHR<sub>7</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F, Br, I, o Cl; R<sub>1</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R<sub>3</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R representa una cadena ramificada o lineal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, residuos arilo o residuos heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ...; R<sub>s</sub> representa las cadenas laterales de antibióticos betalactámicos; A- representa Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, citrato, o cualquier ion negativo. Todos los grupos R, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- tienen cadenas ramificada o lineal y pueden incluir átomo de C, H, O, S, o N y pueden tener enlaces sencillos, dobles, y triples. Cualquiera de los grupos CH<sub>2</sub> se puede sustituir por O, S, o NH.

## Mejor modo

## Preparación de éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilínico clorhidrato

Se disolvieron 39 g (0.1 mol) de potasio de penicilina V en 100 ml de acetonitrilo. Se adicionaron 39 g (0.15 mol) de 2-bromo-N,N-dietiletilamina.HBr en acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 h a RT. A continuación, se adicionaron 8 g de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla se agita durante otras 2 h a RT. Los disolventes se evaporaron. Se adicionaron 250 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó por filtración. Se adicionaron 3.5 g de HCl en 50 ml de éter a la mezcla de reacción con agitación. El producto sólido se

recogió por filtración. Después de secar, se obtuvieron 38 g del producto higroscópico deseado (78.2%). Solubilidad en agua: 50 mg/ml; Análisis elemental:  $C_{22}H_{32}ClN_3O_5S$ ; MW: 486.0. % de C Calculado: 54.37; H: 6.64; N: 8.65; Cl: 7.29; O: 16.46; S: 6.60; % de C Encontrado: 54.32; H: 6.68; N: 8.61; Cl: 7.32; O: 16.51; S: 6.56.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$ : 1.28 (s, 6H), 1.35 (t, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 4.68 (s, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.86 (m, 1 H), 5.19 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.21 (b, 1H).

Los otros compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" se pueden sintetizar por el mismo procedimiento.

#### Modo de invención

#### Preparación de clorhidrato del éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico clorhidrato

Se disolvieron 38 g (0.1 mol) de ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico en 300 ml de cloroformo. Se adicionaron 20.6 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en la mezcla de reacción. Se adicionaron 11.7 g de N,N-dimetilaminoetanol y 2 g de 4-dimetilaminopiridina a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 10 horas a RT. El sólido se separó por filtración. La solución de cloroformo se lavó con  $NaHCO_3$  al 5% (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó por filtración. Se adicionaron 3.5 g de HCl en 50 ml de éter a la mezcla de reacción con agitación. El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, se obtuvieron 40 g del producto higroscópico deseado (77.5%). Solubilidad en agua: 50 mg/ml; Análisis elemental:  $C_{23}H_{34}ClN_3O_6S$ ; MW: 516.05. % de C Calculado: 53.53; H: 6.64; N: 8.14; Cl: 6.87; O: 18.60; S: 6.21; % de C Encontrado: 53.49; H: 6.68; N: 8.11; Cl: 6.90; O: 18.64; S: 6.18.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$ : 1.28 (s, 6H), 1.35 (t, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.43 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 4.68 (s, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 5.17 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (b, 1H).

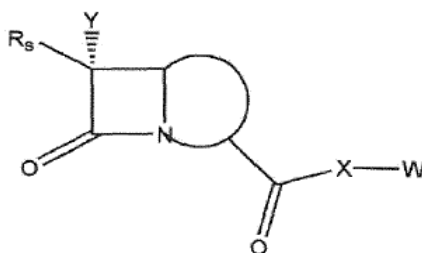
Los otros compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" se pueden sintetizar por el mismo procedimiento.

#### Aplicabilidad Industrial

Los compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" pueden penetrar fácilmente en las barreras de la piel, hematoencefálica y sangre-leche. Son muy valiosos para el tratamiento de la piel, el cerebro, los senos, la glándula prostática y otras infecciones debido a sus altas tasas de penetración de las barreras de la piel, hematoencefálica y de sangre-leche. Estos profármacos tienen espectro de antibióticos muy amplio para ambas bacterias gramnegativas y bacterias grampositivas y tienen mucho menos problema de resistencia a antibióticos.

Otras realizaciones preferidas se dan en los siguientes párrafos:

[1] Los compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" excepto el penetamato hidroyoduro de (éster 2-(dietilamino)etílico del ácido 3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico monohidroyoduro) que es un compuesto conocido (la alta tasa de penetración a través de las barreras de la piel, hematoencefálica y sangre-leche de este compuesto nunca ha sido mencionado).



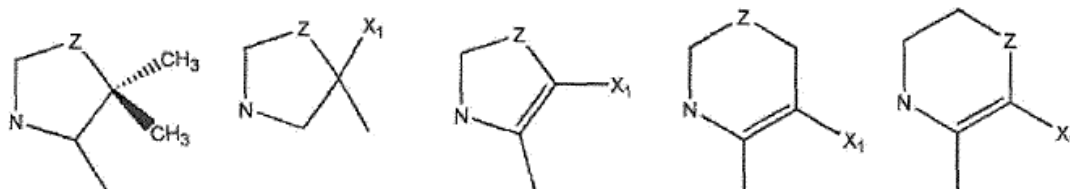
Estructura 1

En la que, X representa O, S, o NH; Y representa H, OH,  $OR_5$ ,  $NHCHO$ ,  $CH_2CH_2NHC(=NR_7)NHR_7$ ,  $OCOCH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $CH_3SO_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , F, Br, I, o Cl;

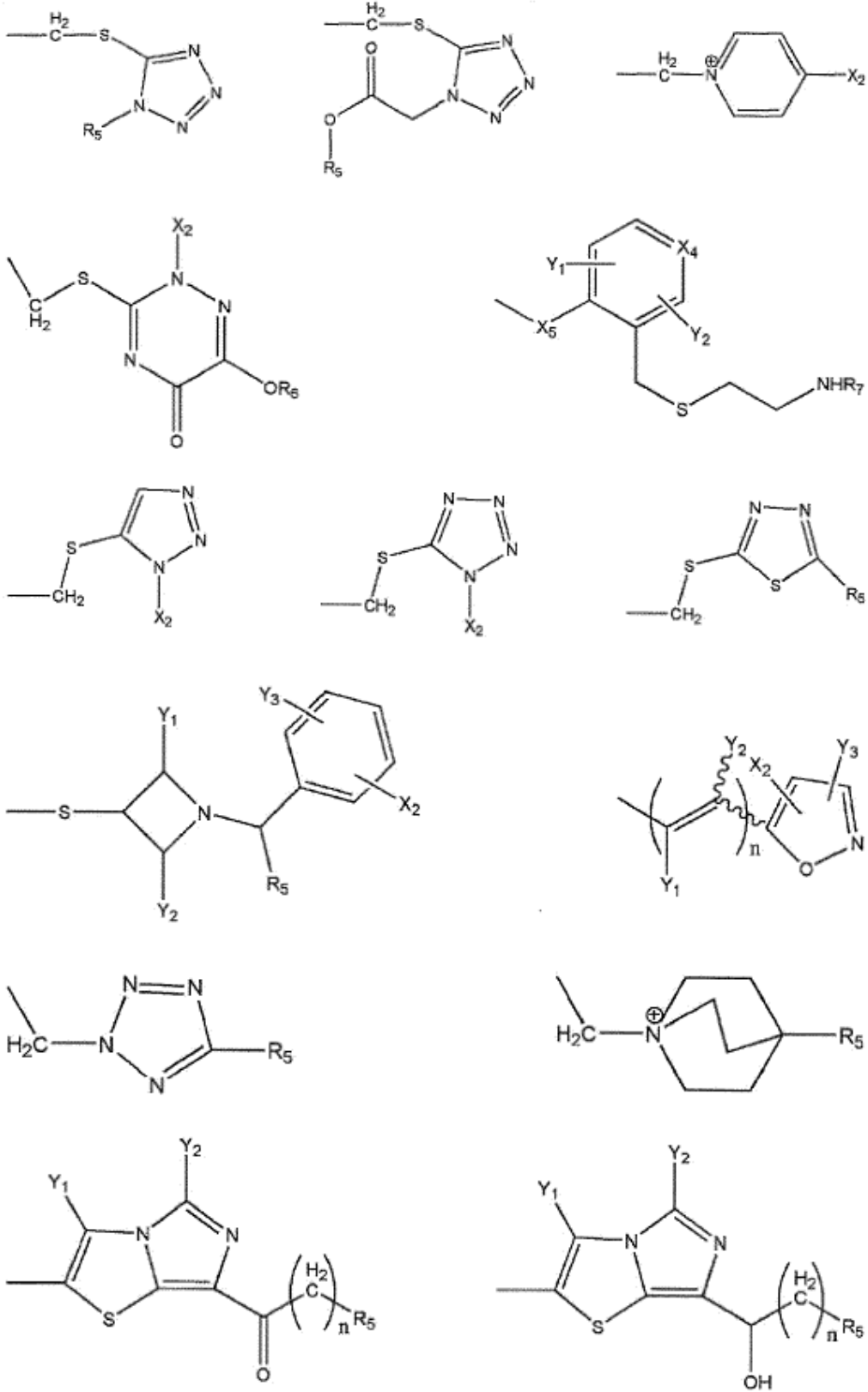


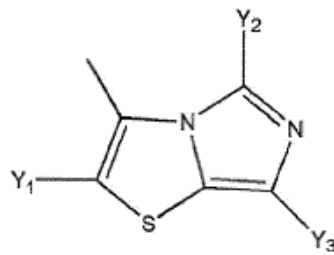
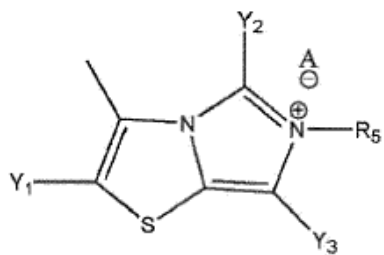
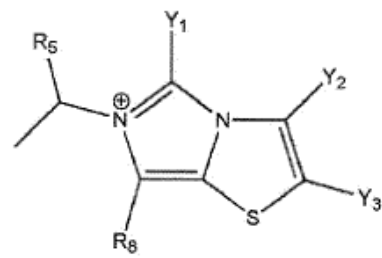
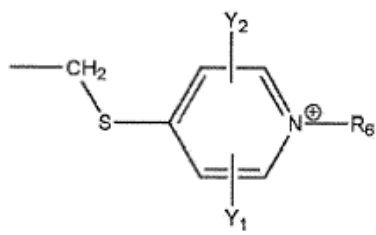
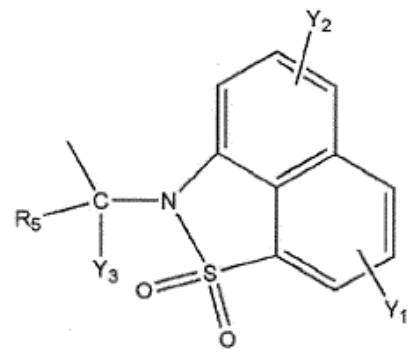
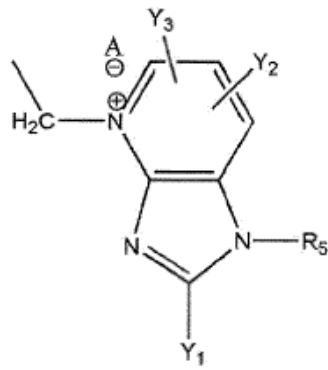
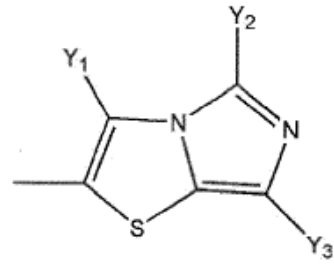
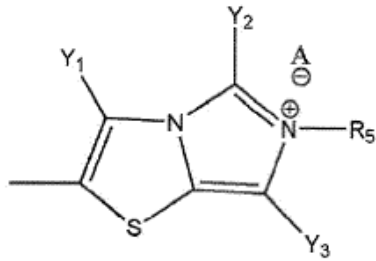
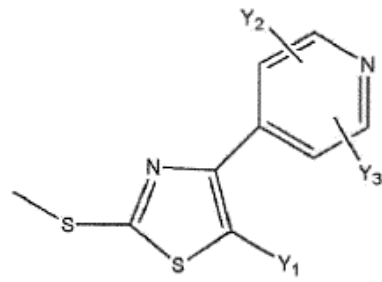
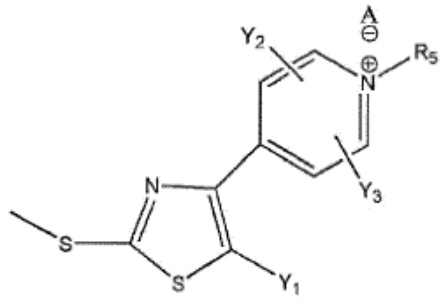


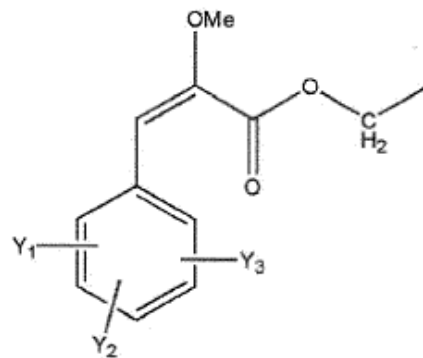
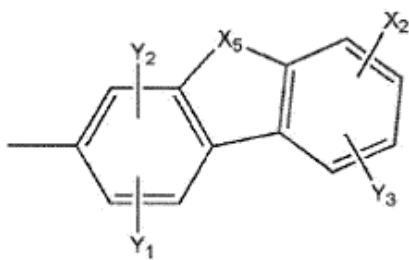
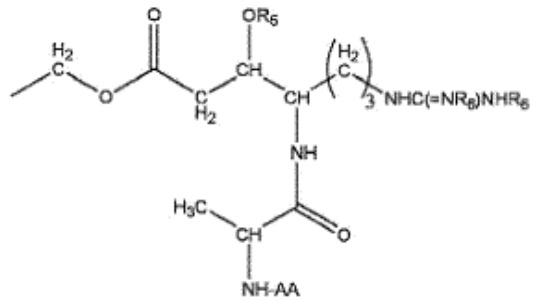
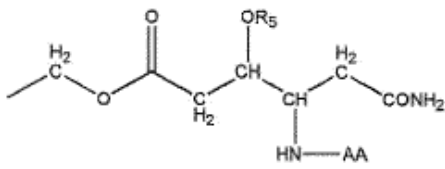
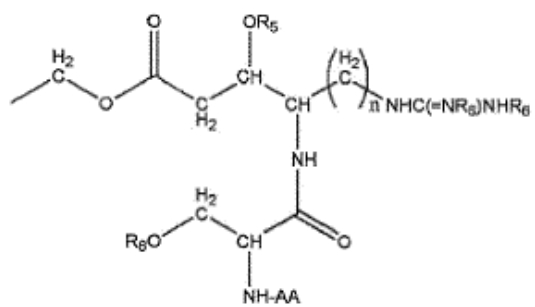
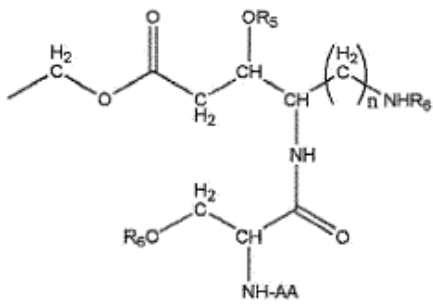
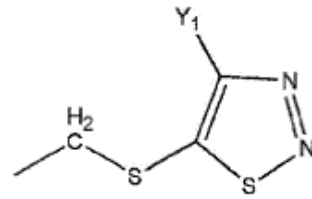
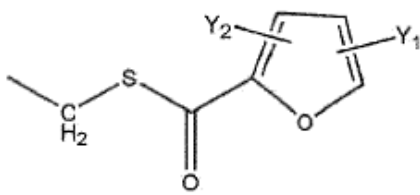
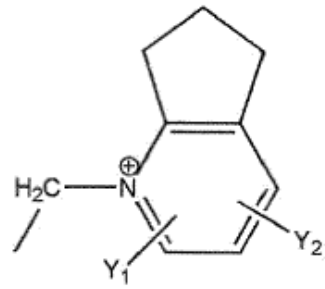
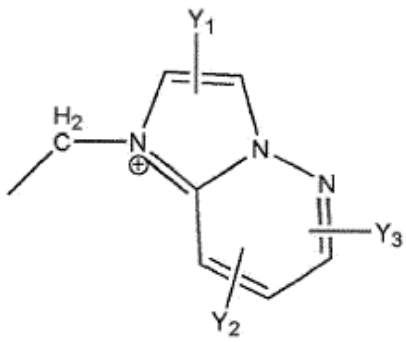
representa

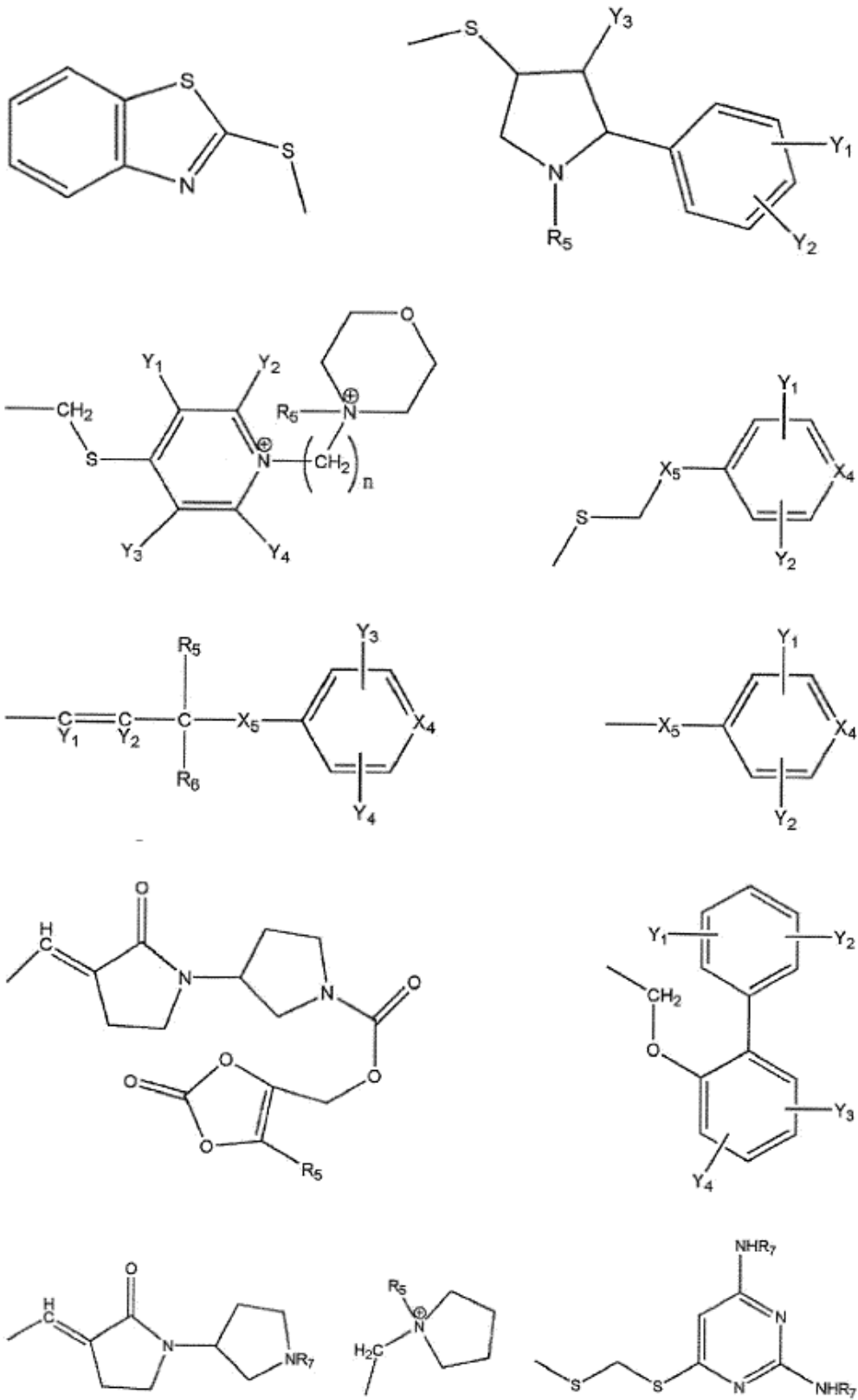


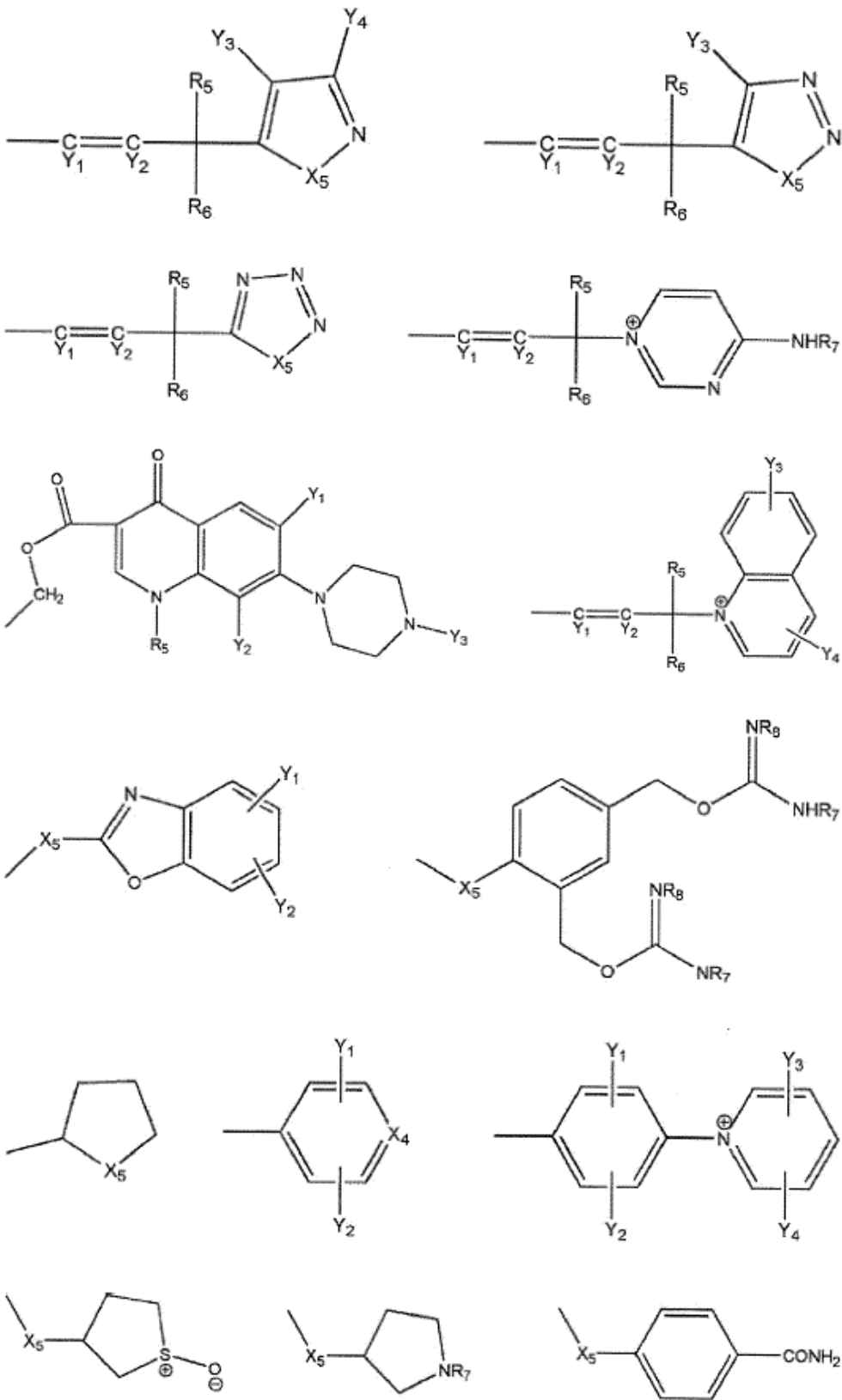
5 en la que, Z representa  $\text{CH}_2$ , S,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ , NH,  $\text{CHCH}_3$ ,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ , o  $\text{CH}_2$ ;  $\text{-X}_1$  representa:  $\text{-H}$ ,  $\text{-OH}$ ,  $\text{-OCH}_3$ ,  $\text{-OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OC}_3\text{H}_7$ ,  $\text{-CONH}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCONH}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{-OCOCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{-CH}_3$ ,  $\text{-C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{-C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $\text{-C}_6\text{H}_{13}$ ,  $\text{-Cl}$ ,  $\text{-F}$ ,  $\text{-Br}$ ,  $\text{-I}$ ,  $\text{-HC=CHCH}_3$ ,  $\text{-HC=CH}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{-S(CH}_2)_n$   $\text{-NHR}_7$ ,

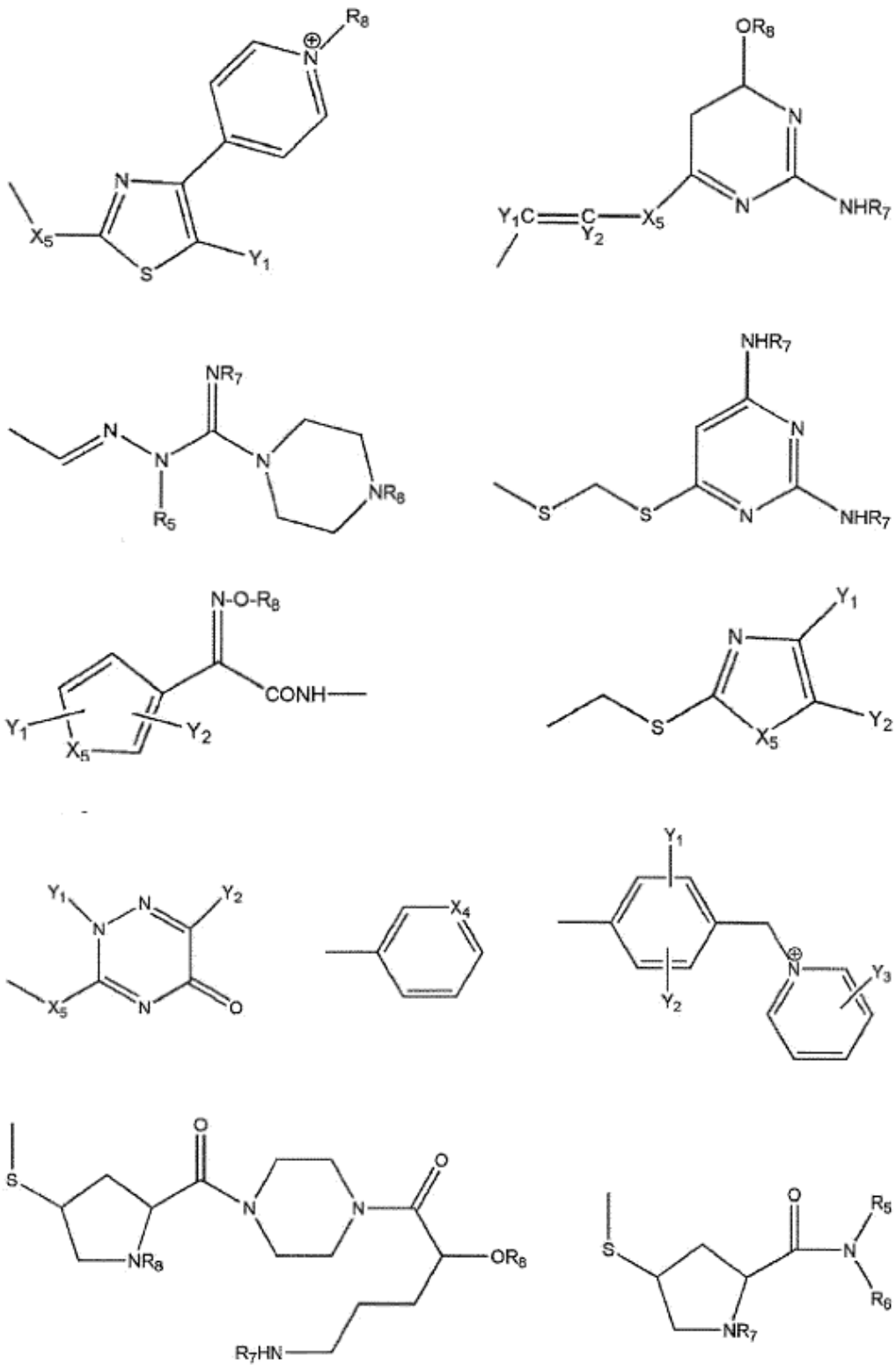


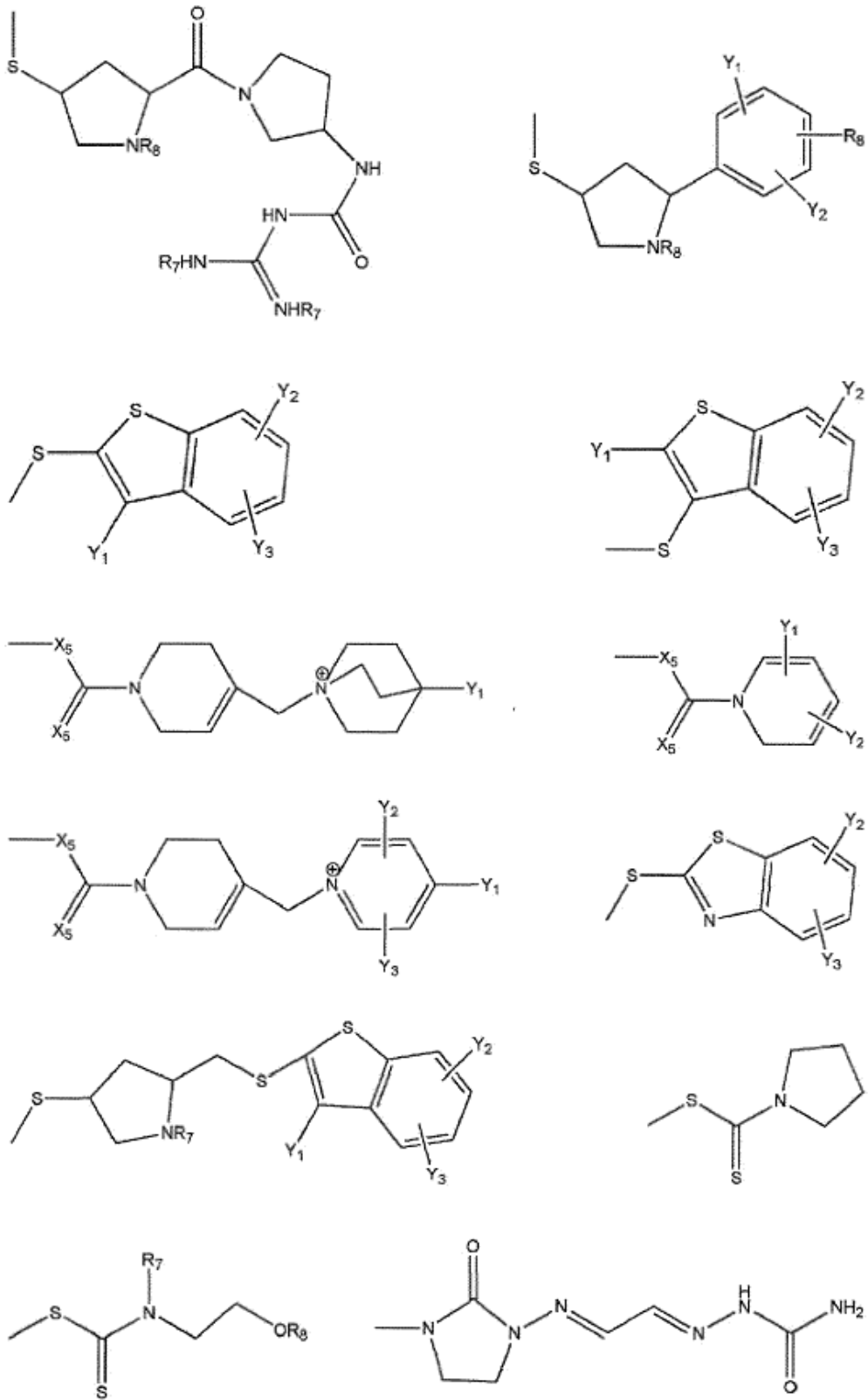




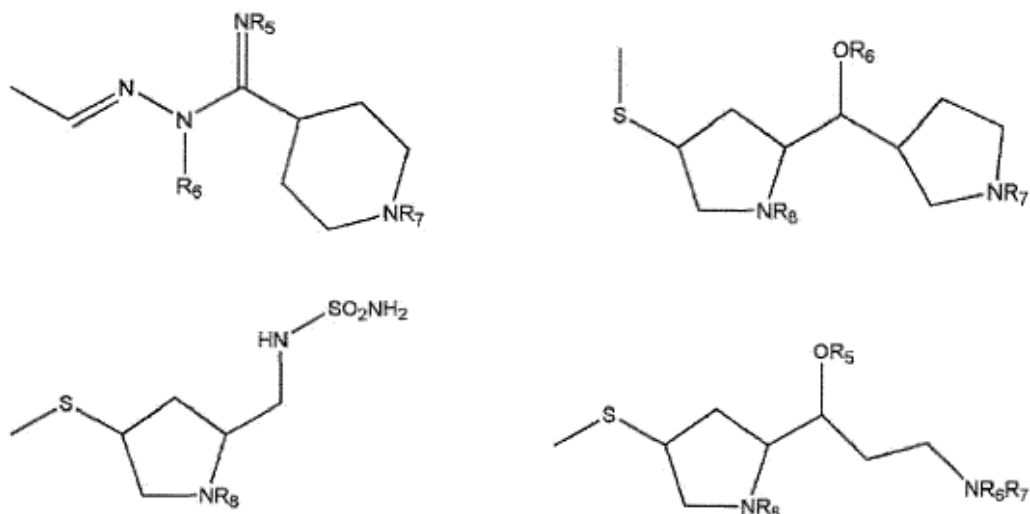




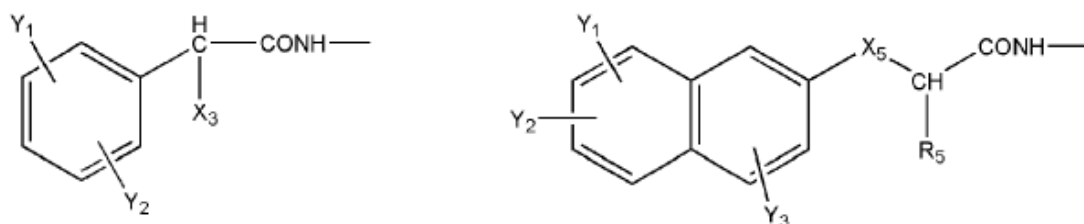


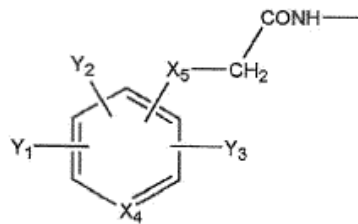
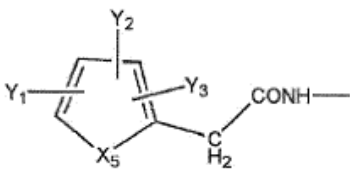
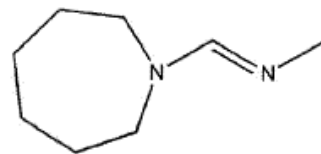
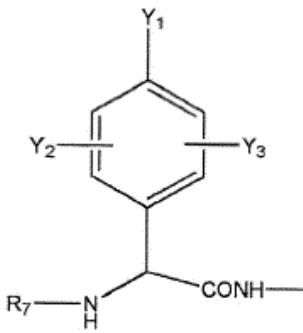
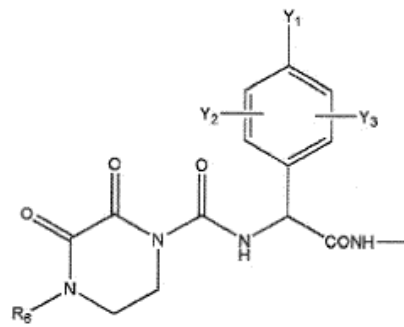
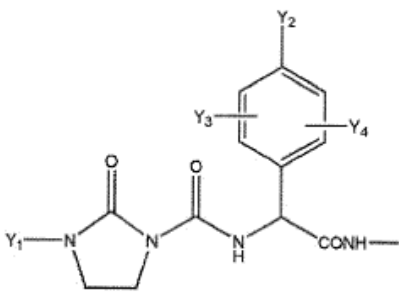
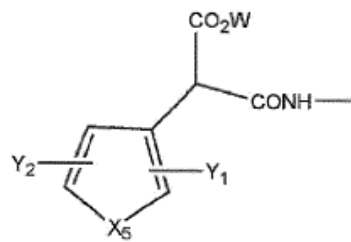
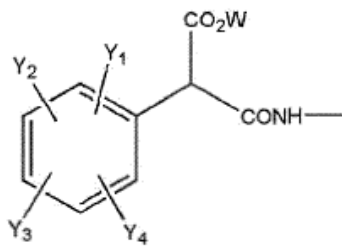
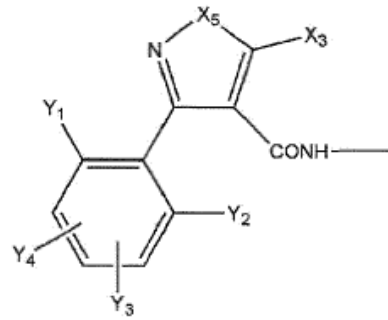
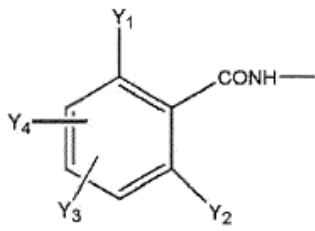


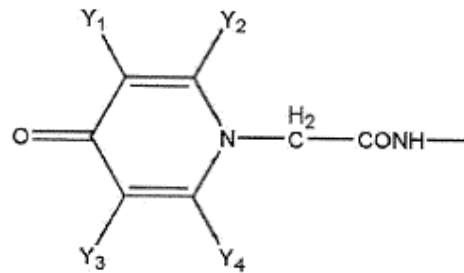
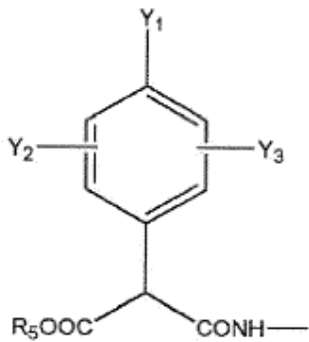
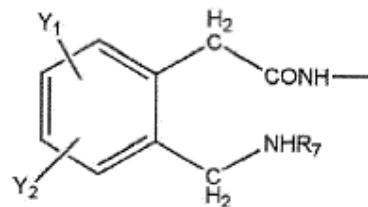
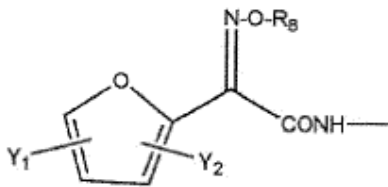
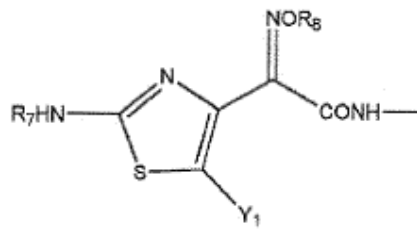
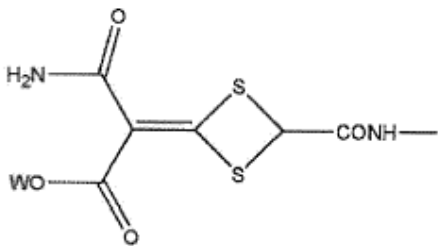
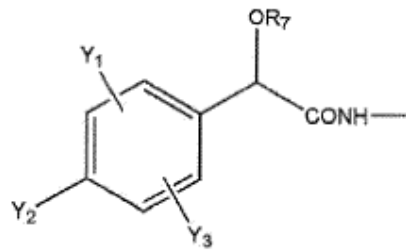
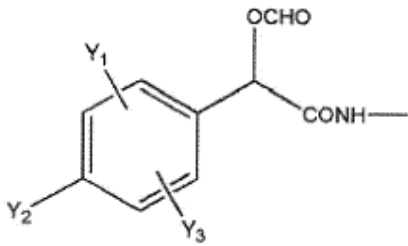
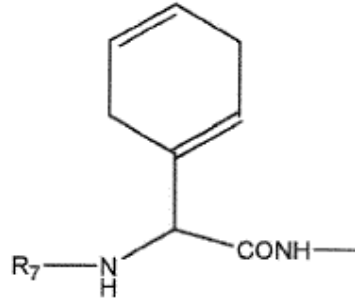
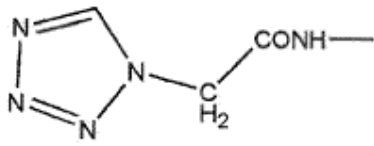


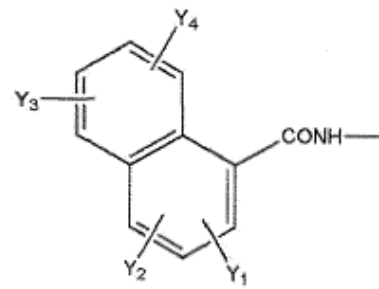
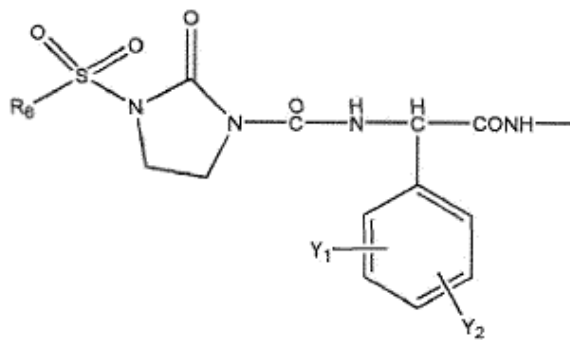
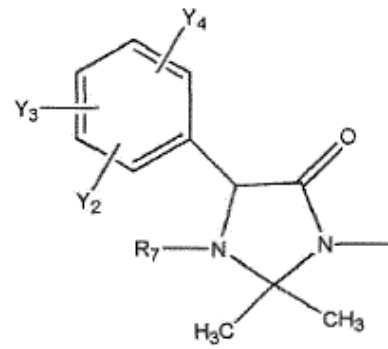
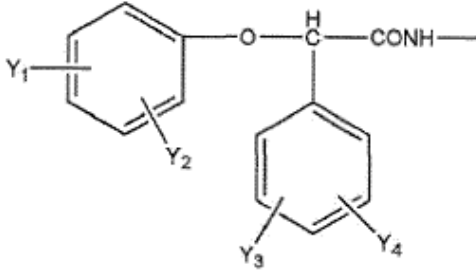
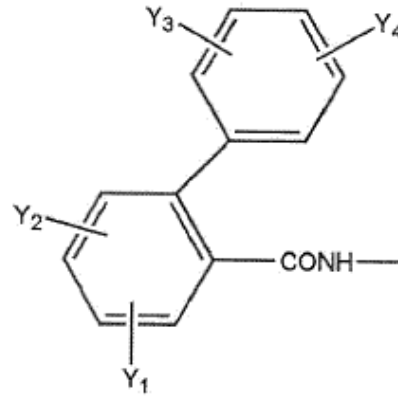
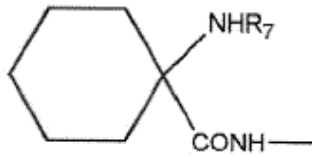
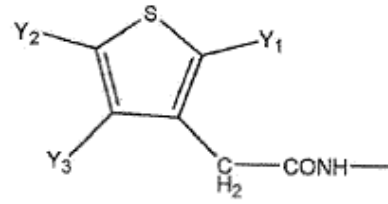
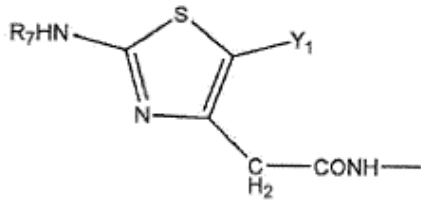


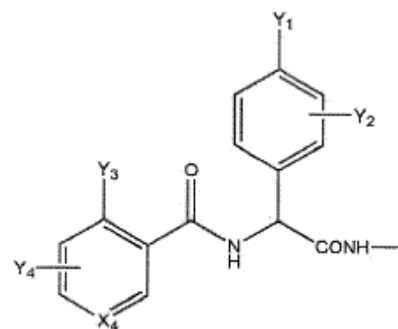
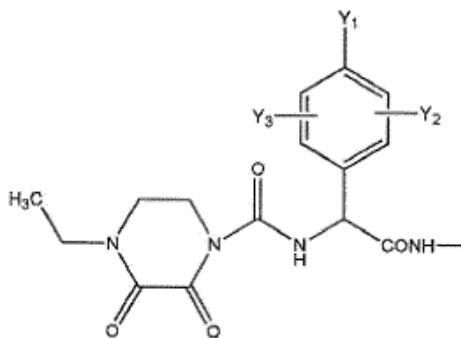
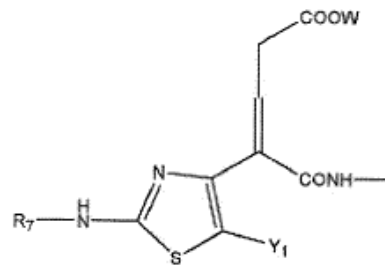
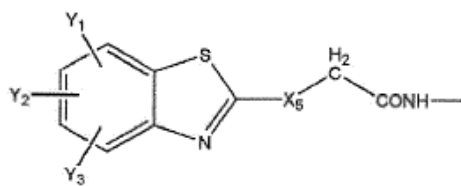
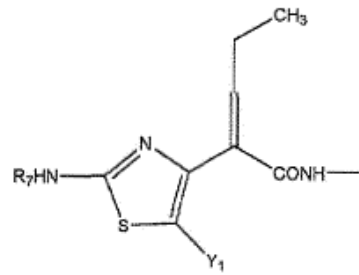
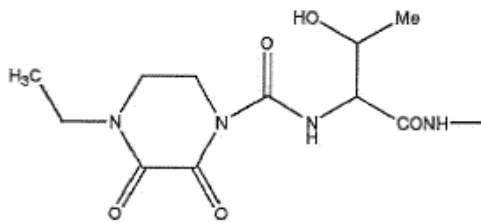
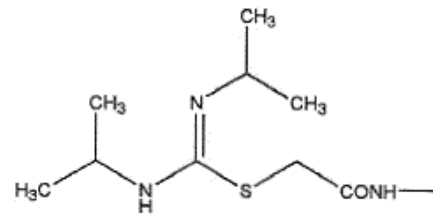
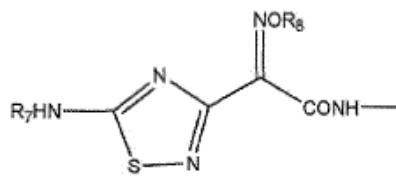
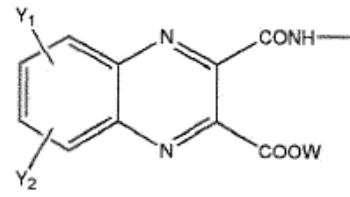
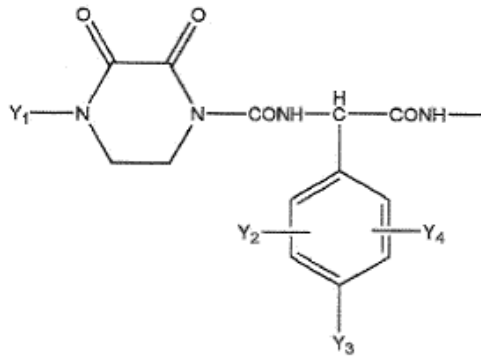
en las que, Z representa O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, o CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>5</sub> representa H, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O R<sub>6</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, Br, I, uno de cualquier residuo alquilo, alquilo xilo, alqueno  
 5 que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, CO-W, o W; R<sub>6</sub> representa H, F, Cl, Br, I, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>,  
 COR<sub>5</sub>, uno de cualquier residuo alquilo, alquilo xilo, alqueno o alqueno que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,  
 residuos arilo o heteroarilo, CO-W, o W; R<sub>7</sub> representa H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, COR<sub>6</sub>,  
 COR<sub>5</sub> CO-W, o W; R<sub>8</sub> representa H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>,  
 10 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, CH(NHR<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,  
 CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOR<sub>6</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)COOR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>6</sub>, COR<sub>6</sub>, COR<sub>5</sub>, CO-W, o W; X representa CH<sub>2</sub>, S, NH, o O;  
 X<sub>2</sub> representa H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OR<sub>8</sub>, Cl, F, Br, I, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>,  
 CH<sub>2</sub>COOR<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SO<sub>3</sub>R<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilamina C<sub>1-8</sub>, o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 15 X<sub>3</sub> representa H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>8</sub>, Cl, F, Br, I, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>,  
 CH<sub>2</sub>COOR<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SO<sub>3</sub>R<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilamina C<sub>1-8</sub>, o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 X<sub>4</sub> representa N, CH, o CY<sub>1</sub>; X<sub>5</sub> representa CH<sub>2</sub>, S, O o NH; Y<sub>1</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
 C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>2</sub> representa H, OH, OW, OCOW, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>,  
 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, F, Br, I, o Cl;  
 20 Y<sub>3</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 CN,CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub> R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>4</sub> representa H, OH,  
 OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub> SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>  
 NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub> CONH<sub>2</sub>, F, Br, I, o Cl; AA representa aminoácidos; n=0, 1, 2, 3, 4, 5,  
 6,...; R<sub>8</sub>-representa:

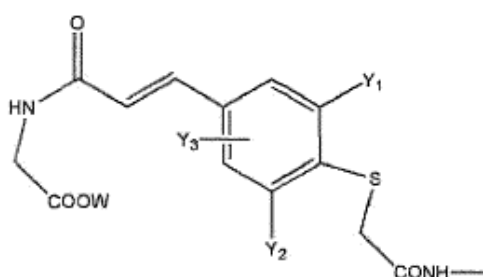
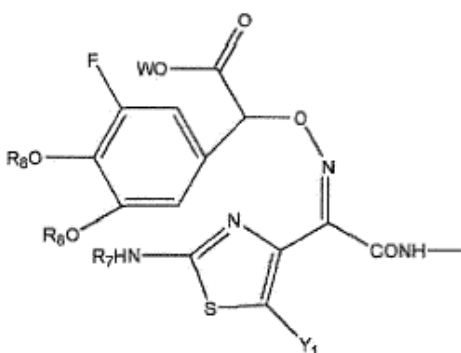
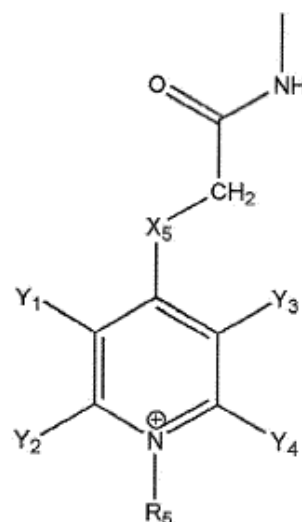
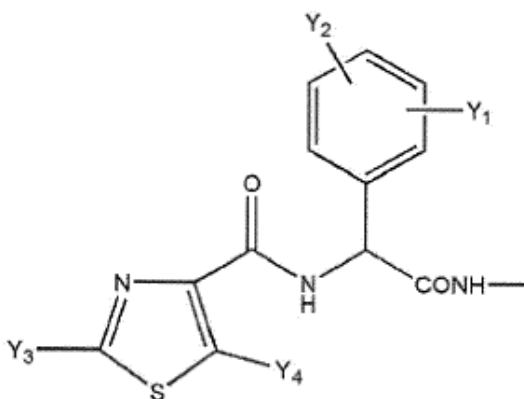
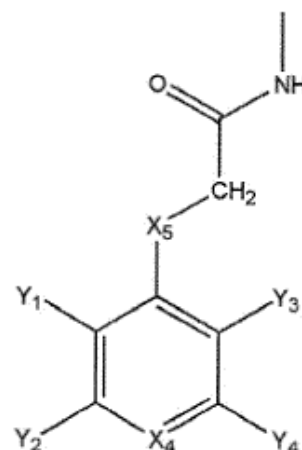
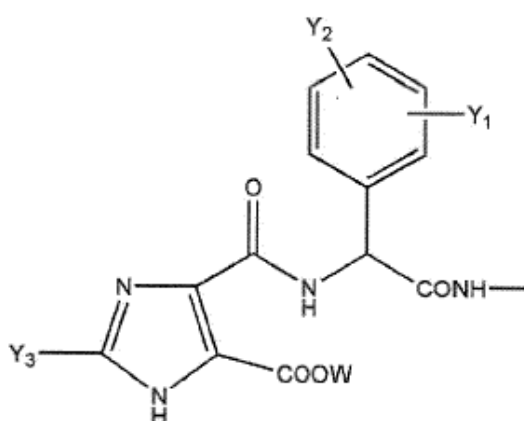






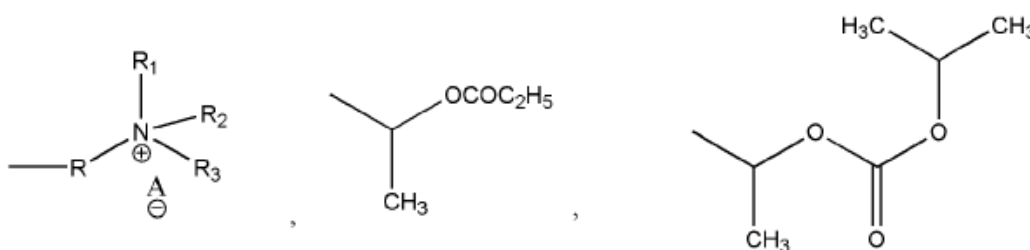






$R_6$  OOCCH(NHR<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH-,  $R_6$ OOCCH(NHR<sub>7</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SCONH-, CF<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub> CONH-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CONH-,  
 CHF<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CONH-, CH<sub>2</sub>FSCH<sub>2</sub>CONH-, NH<sub>2</sub>COCHFSCCH<sub>2</sub> CONH-, R<sub>7</sub>NHCH(COOW)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CONH-,  
 CNCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CONH-, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH-, R<sub>7</sub>N=C(NHR<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, R<sub>7</sub>N=C(NHR<sub>7</sub>)NHCO-, CH<sub>3</sub>C(Cl)=CHCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>  
 5 CONH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OR<sub>6</sub>)-, CNCH<sub>2</sub>CONH-, CNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, R<sub>7</sub>N=C(NHR<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CONH-, CH<sub>3</sub>  
 CH(OH)-, CH<sub>3</sub>CH(OR<sub>8</sub>)-, CH<sub>3</sub>CH(Y<sub>1</sub>)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, o CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH-. En las que, n o m=0, 1,  
 2, 3, 4, 5, 6, ...; X<sub>3</sub> representa H, N<sub>3</sub>, SO W, F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, COOW, OW, o W; X<sub>4</sub> representa  
 N, CH, o CY<sub>1</sub>; X<sub>5</sub> representa CH<sub>2</sub>, S, O o NH; R<sub>5</sub> representa H, -CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 10 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>, Cl, F, Br, I, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de  
 carbono, residuo ario o heteroarilo, CO-W, o W; R<sub>6</sub> representa H, F, Cl, Br, I, 2-oxo-1-imidazolidinilo, uno de cualquier  
 residuo alquilo, alquiloxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos aril (fenil, 5-indanil, 2,3-

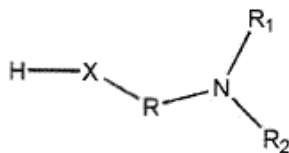
dihidro-1H-inden-5-il, et al.) o heteroaril (4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-il, et al.); R<sub>7</sub> representa H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>NHCOCH<sub>2</sub>CH(NHR<sub>8</sub>)CO, R<sub>5</sub>N=C(NHR<sub>6</sub>)NHCO-, COCH<sub>3</sub>, COR<sub>6</sub>, PO(OR<sub>5</sub>)OR<sub>6</sub>, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, CO-W, o W; R<sub>8</sub> representa H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>I, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, COR<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, PO(OR<sub>5</sub>)OR<sub>6</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOR<sub>6</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)COOR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>6</sub>, CO-W, o W; Y<sub>1</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH=CHCONHCH<sub>2</sub>COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, COOR<sub>5</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>2</sub> representa H, OH, OW, OCOW, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH=CHCONHCH<sub>2</sub>COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, COOR<sub>5</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>3</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH=CHCONHCH<sub>2</sub>COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, COOR<sub>5</sub>, F, Br, I, o Cl; Y<sub>4</sub> representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>8</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR<sub>8</sub>COR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>, COR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH=CHCONHCH<sub>2</sub>COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>6</sub> CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>6</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, COOR<sub>5</sub>, F, Br, I, o Cl; -W representa -H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, o uno de los siguientes residuos:



En las que, R<sub>1</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R<sub>3</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo o heteroarilo; R representa una cadena ramificada o lineal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, residuos arilo o residuos heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ...; R<sub>5</sub> y Y tomados juntos son R<sub>6</sub>OCH<sub>2</sub>C(R<sub>5</sub>)=; A- representa Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, citrato, o cualquier ion negativo. Todos los enlaces dobles pueden ser cis o trans. Todos los grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> tienen cadenas ramificadas o lineales y pueden incluir átomo de C, H, O, S, o N y pueden tener enlaces sencillos, dobles, y triples. Cualquiera de los grupos CH<sub>2</sub> se puede sustituir por O, S, o NH.

[2] El diseño de sistemas de administración transdérmica de antibióticos betalactámicos. Los principios para el diseño de los profármacos de antibióticos betalactámicos son: (1) El profármaco debe tener una parte lipófila y un grupo de amina primaria, secundaria o terciaria, un guanidino o grupo guanidino monoprotectado que existe en forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. (2) Cada profármaco de antibióticos betalactámicos debe tener sólo uno o dos (preferiblemente un) grupo de amina primaria, secundaria o terciaria, un guanidino o grupo guanidino monoprotectado que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. (3) El grupo de amina primaria, secundaria o terciaria, guanidino, o grupos guanidino monoprotectado pueden estar en cualquier parte del compuesto. El diseño en el que un extremo del compuesto es la carga positiva y el otro extremo es la parte lipófila es preferible. (4) Los grupos carboxilo, grupos amino, grupos guanidina u otros grupos hidrófilos se pueden proteger con un grupo alquilo, arilo o éster de heteroarilo o amida para hacer que los antibióticos betalactámicos sean más lipófilos.

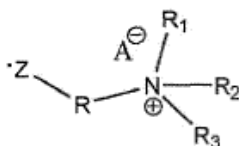
[3] Procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" según la realización 1, en la que los compuestos se pueden preparar a partir de antibióticos betalactámicos (ácidos libres), mediante reacción con compuestos de fórmula general (2) "Estructura 2" utilizando reactivos de acoplamiento tales como N,N'-diclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio, et al.



Estructura 2

5 En las que, R<sub>1</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R representa una cadena ramificada o lineal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, residuos arilo o residuos heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ....; X representa O, S, o NH.

[4] Procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" según la realización 1, en la que los compuestos se pueden preparar a partir de sales metálicas, sales básicas orgánicas o sales base inmovilizadas de antibióticos betalactámicos, por reacción con los compuestos de la fórmula general (3) "Estructura 3".



Estructura 3

10 En las que, R<sub>1</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R<sub>2</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R<sub>3</sub> representa H, uno de cualquier residuo alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; Z representa F, Cl, Br, I, metilsulfonilo o p-toluenosulfonilo; A representa Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, citrato, o cualquier ion negativo; y n=0,1,2,3,4,5...; R representa una cadena ramificada o lineal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, residuos arilo o heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ....

15 [5] Un compuesto o compuestos (incluyendo penetamato hidroyoduro) de la fórmula general (1) "Estructura 1" o una composición que comprende al menos un compuesto (incluyendo penetamato hidroyoduro) de la fórmula general (1) "Estructura 1", como un ingrediente activo, de acuerdo con la realización 1, se administra por vía oral, transdérmica o por inyección para tratar cualquier condición que se puede tratar con antibióticos betalactámicos en seres humanos o animales. Las condiciones que se pueden tratar con antibióticos betalactámicos incluyen, pero no se limitan a infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, dificultad respiratoria aguda, neumonía, meningitis, choque séptico, septicemia, otitis media y sinusitis, meningitis meningocócica y absceso cerebral, meningococo y septicemia neumocócica, endocarditis estreptocócica, enfermedad inflamatoria pélvica, gonorrea, sífilis, enfermedad de Lyme, gangrena gaseosa, tétanos, piel y tejido blando relacionado, tracto gastrointestinal, tracto urinario, huesos y articulaciones, así como septicemias y endocarditis e infecciones intrabdominales y del tracto biliar.

20 [6] Métodos para tratar cualquier condición que se puede tratar con antibióticos betalactámicos en seres humanos o animales administrando por vía transdérmica a cualquier parte del cuerpo (en forma de una solución, pulverización, loción, ungüento, emulsión o gel) para proporcionar niveles terapéuticamente eficaces en plasma de un compuesto o compuestos (incluyendo penetamato hidroyoduro) de la fórmula general (1) "Estructura 1" o una composición que comprende al menos un compuesto (incluyendo penetamato hidroyoduro) de la fórmula general (1) "Estructura 1", como un ingrediente activo, de acuerdo con la realización 1.

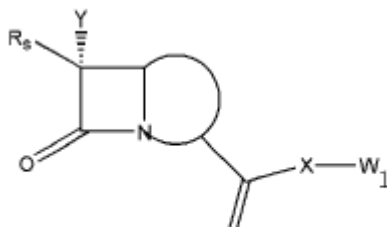
25 [7] Métodos para el tratamiento por vía tópica de la piel, el cerebro, el pecho, la glándula prostática, el tracto respiratorio superior e inferior, el tracto urinario, los huesos y las articulaciones, el área genital y otras infecciones en seres humanos o animales mediante la administración por vía transdérmica a la zona inflamada o en las proximidades de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto o compuestos (incluyendo penetamato hidroyoduro) de la fórmula general (1) "Estructura 1" o una composición que comprende al menos un compuesto (incluyendo penetamato hidroyoduro) de la fórmula general (1) "Estructura 1", como un ingrediente activo, de acuerdo con la realización 1.



- 5 [8] Sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de un compuesto o compuestos (incluyendo penetamato hidroyoduro) de la fórmula general (1) "Estructura 1" o una composición que comprende al menos un compuesto (incluyendo penetamato hidroyoduro) de la fórmula general (2) "Estructura 2", como ingrediente activo, de acuerdo con la realización 1, para tratar cualquier condición que se puede tratar con antibióticos betalactámicos en seres humanos o animales. Estos sistemas pueden ser un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene una sustancia activa y una capa de refuerzo impermeable. El sistema más preferido es un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable enfrentado a la piel. Al controlar la velocidad de liberación, este sistema permite que cualquier antibiótico betalactámico alcance niveles sanguíneos terapéuticos constantemente óptimos para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios de cualquier antibiótico betalactámico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la estructura 1

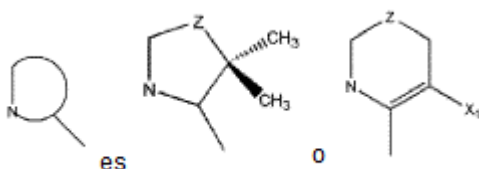


Estructura 1

en la que

X se selecciona entre O, S, CH<sub>2</sub>, y NH;

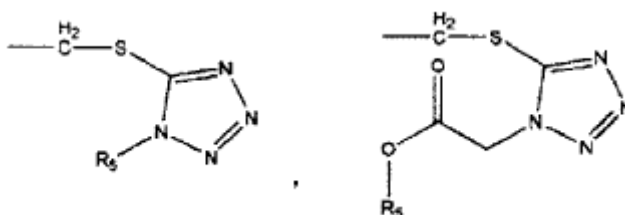
5 Y se selecciona entre H, OH, NHCHO, OCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F, Br, I, y Cl;



en la que

Z es S;

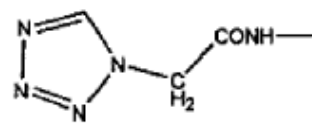
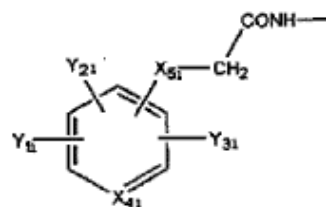
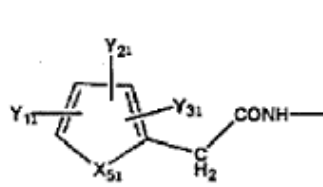
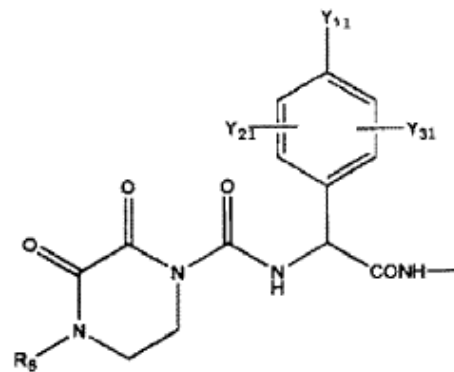
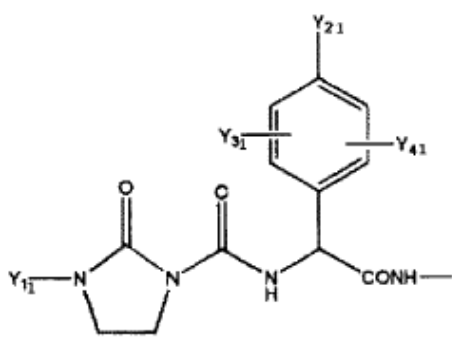
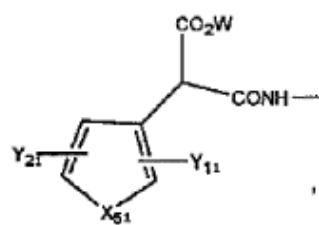
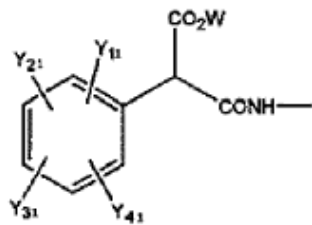
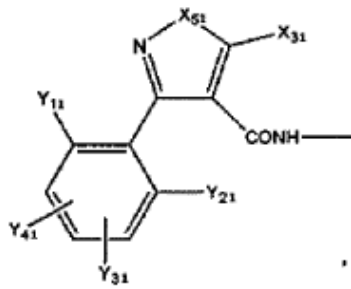
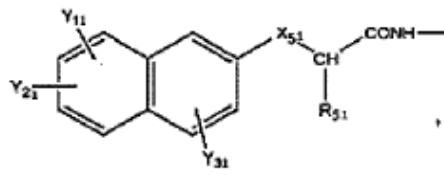
10 -X<sub>1</sub> se selecciona entre -H, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -Cl, -F, -Br, -I, -HC=CHCH<sub>3</sub>, -HC=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

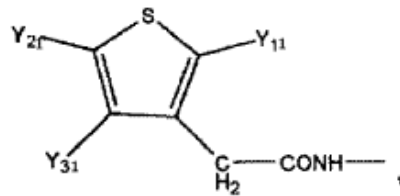
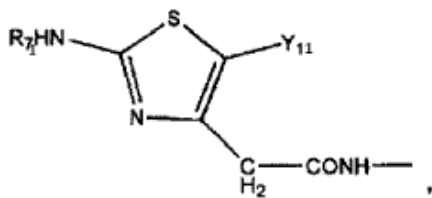
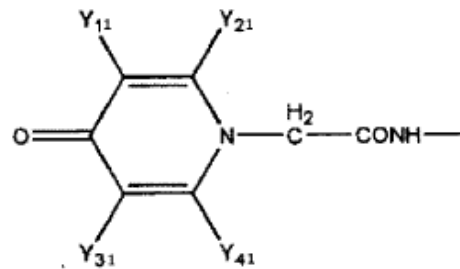
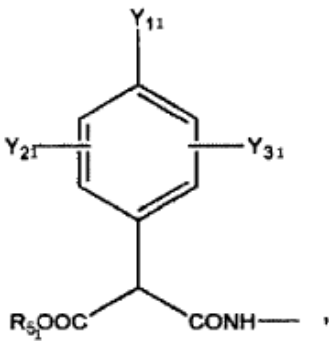
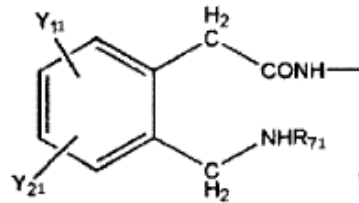
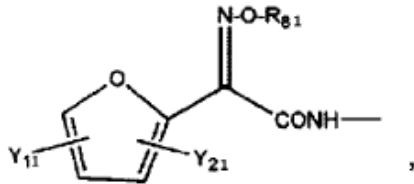
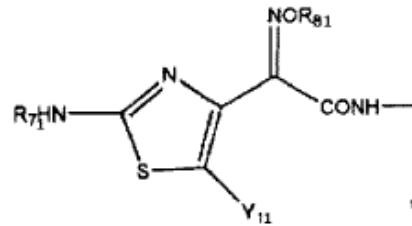
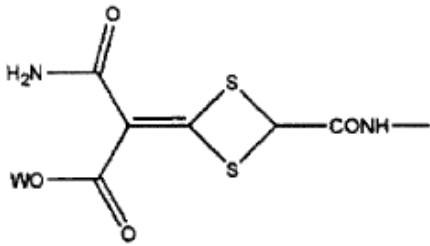
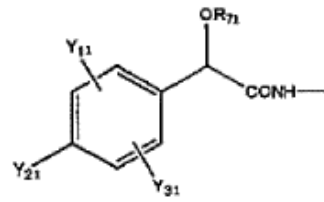
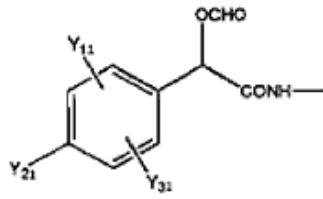


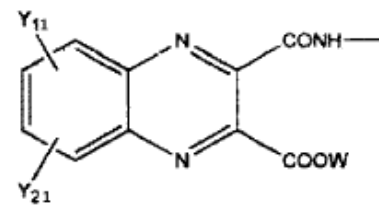
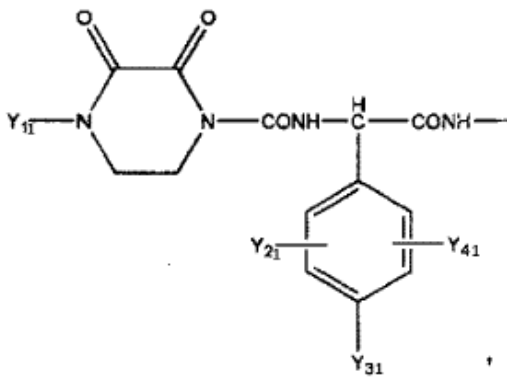
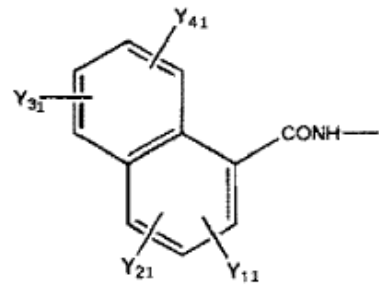
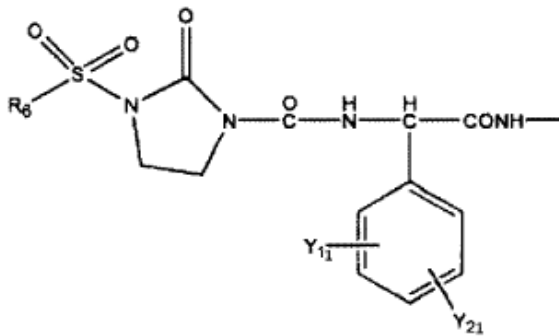
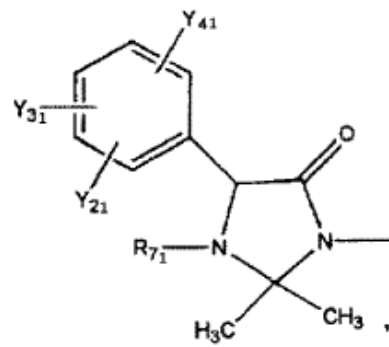
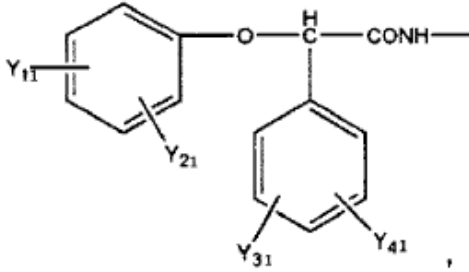
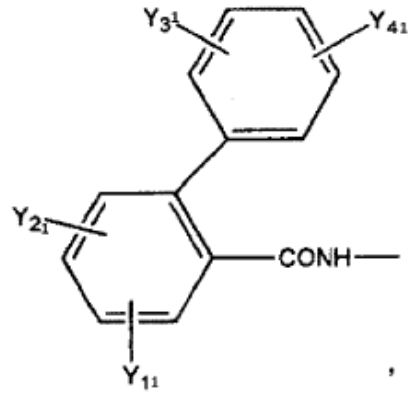
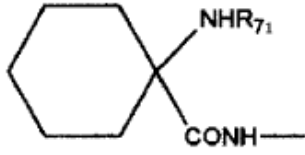
en la que

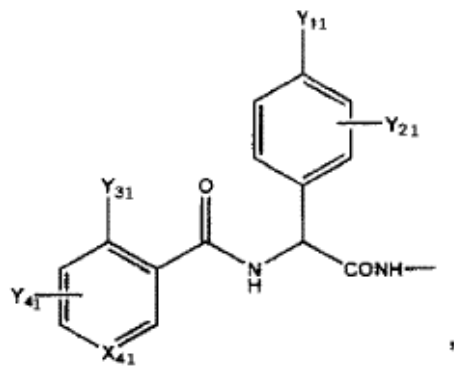
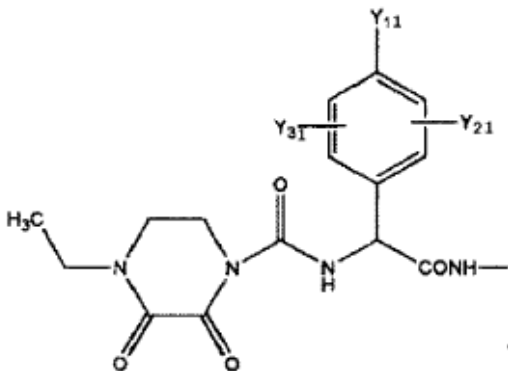
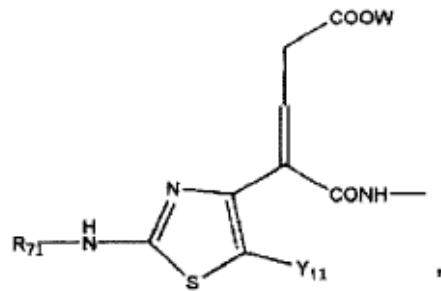
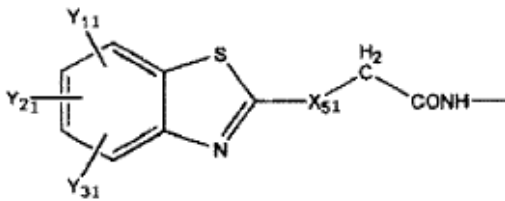
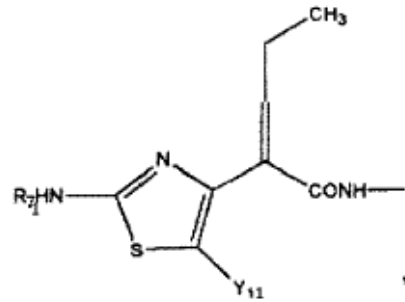
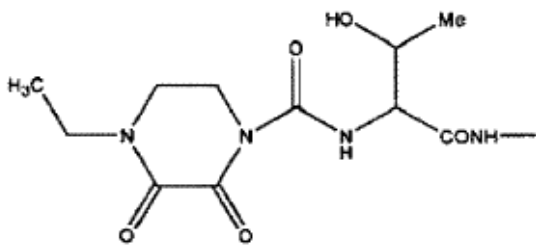
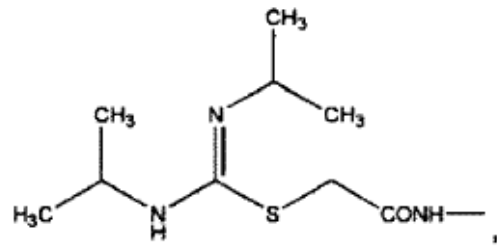
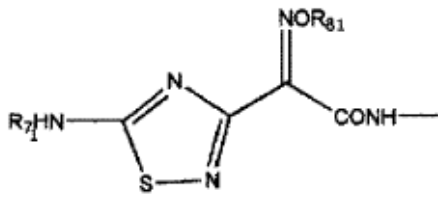
15 R<sub>5</sub> se selecciona entre H, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, F, Br, I, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

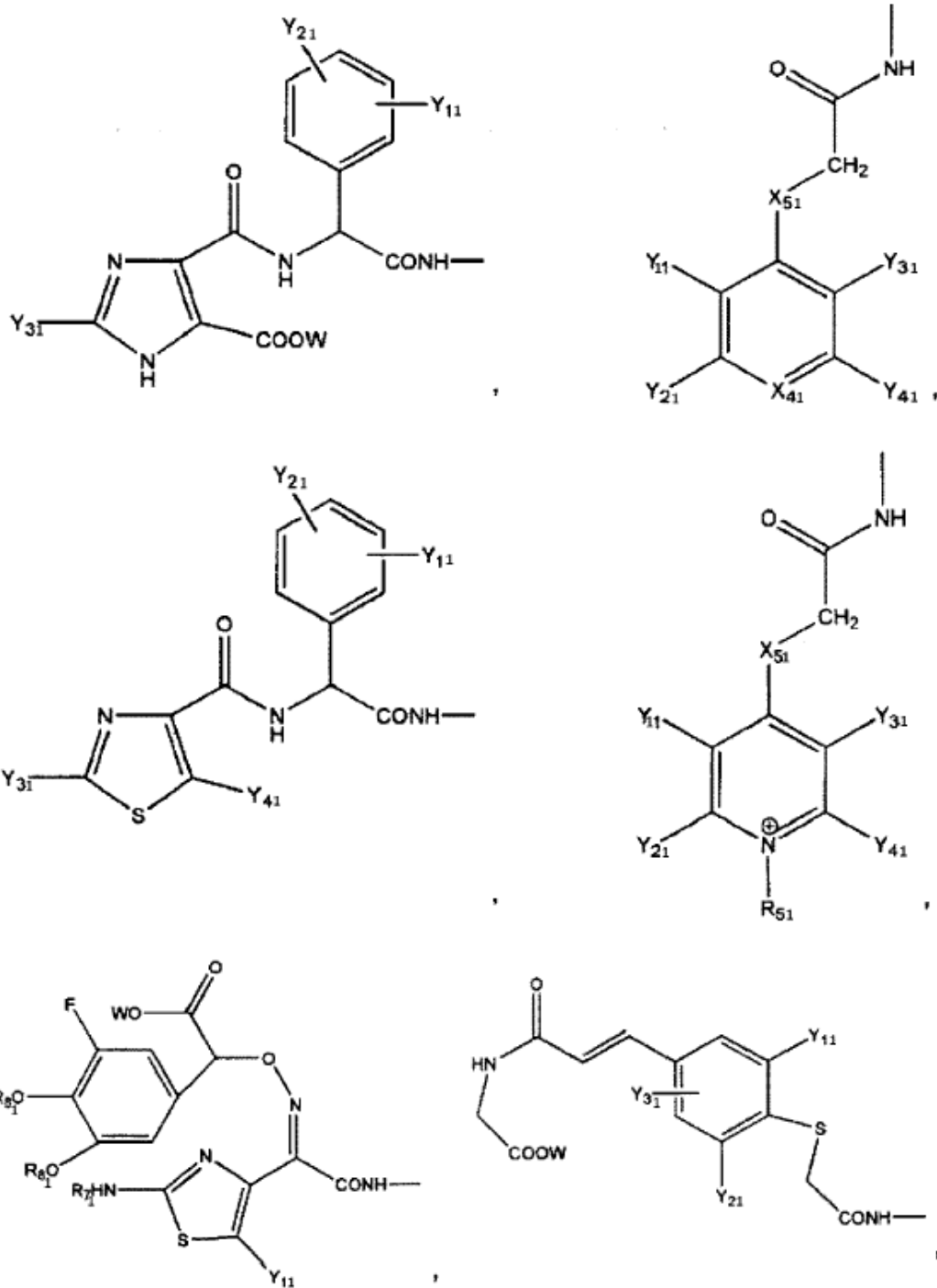
Rs- se selecciona entre:











5  $R_{61}OOCCH(NHR_{71})(CH_2)_nCONH-$ ,  $R_{61}OOCCH(NHR_7)(CH_2)_nSCONH-$ ,  $CF_3SCH_2CONH-$ ,  $CF_3CH_2CONH-$ ,  $CHF_2SCH_2CONH-$ ,  $CH_2FSCH_2CONH-$ ,  $NH_2COCHF_2SCH_2CONH-$ ,  $R_{71}NHCH(COOW)$ ,  $CH_2SCH_2CONH-$ ,  $CNCH_2SCH_2CONH-$ ,  $CH_3(CH_2)_nCONH-$ ,  $R_{71}N=C(NR_{71})CH_2CH_2S-$ ,  $R_{71}N=C(NHR_{71})NHCO-$ ,  $CH_3C(Cl)=CHCH_2SCH_2CONH-$ ,  $(CH_3)_2C(OR_{81})-$ ,  $CNCH_2CONH-$ ,  $CNCH_2CH_2S-$ ,  $R_{71}N=C(NR_{71})CH_2CH_2S-$ ,  $CH_2=CHCH_2SCH_2CONH-$ ,  $CH_3CH(OH)-$ ,  $CH_3CH(OR_{81})-$ ,  $CH_3CH(Y_{11})-$ ,  $(CH_3)_2CH-$ ,  $CH_3CH_2-$ , y  $CH_3(CH_2)_nCH=CH(CH_2)_mCONH-$ , o  $R_s$  y  $Y$  tomados juntos son

$R_{61}OCH_2C(R_{51})-$ , en la que

$n$  y  $m$  cada uno independientemente se seleccionan entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6;

X<sub>31</sub> se selecciona entre H, N<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>W, F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>, y C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

X<sub>41</sub> es N o CH;

X<sub>51</sub> se selecciona entre CH<sub>2</sub>, S, O, y NH;

R<sub>51</sub> se selecciona entre H, -CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sub>61</sub>, Cl,

5 F, Br, I, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquioxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

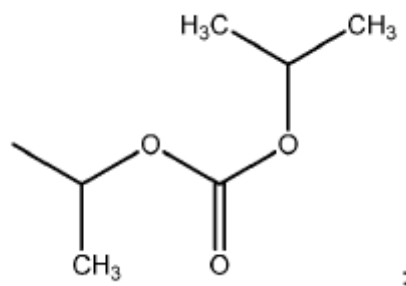
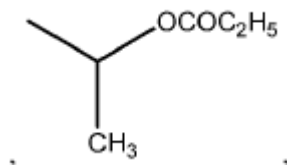
10 R<sub>61</sub> se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, 2-oxo-1-imidazolidinilo, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquioxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos aril (fenil, 5-indanil, 2,3-dihidro-1H-inden-5-il) y residuos heteroaril (4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-il);

15 R<sub>71</sub> se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>NHCOCH<sub>2</sub>CH(NHR<sub>61</sub>)CO, R<sub>51</sub>N=C(NHR<sub>61</sub>)NHCO-, COCH<sub>3</sub>, COR<sub>61</sub>, PO(OR<sub>51</sub>)OR<sub>61</sub>, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquioxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

20 R<sub>81</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>I, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, CONH<sub>2</sub>, y CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>; Y<sub>11</sub>, Y<sub>21</sub>, Y<sub>31</sub> y Y<sub>41</sub> cada uno independientemente se seleccionan entre H, OH, OW, OCOW, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>61</sub>, CH<sub>2</sub>COOR<sub>81</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH=CHCONHCH<sub>2</sub>COOW, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>51</sub>R<sub>61</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>61</sub>, CH(CONH<sub>2</sub>)NHR<sub>61</sub>, COOR<sub>51</sub>, F, Br, I, y Cl;

-W se selecciona entre residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, alquiloxi residuos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, residuos heteroarilo

25 y



-W<sup>1</sup> es -RN<sup>+</sup>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>HA;

30 R<sub>1</sub>, y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquioxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono;

R es una cadena ramificada o lineal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-;

n1 se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8; y



A- es un ion negativo seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, fluoruro, acetato, y citrato.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilánico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido alilmercaptometilpenicilínico.HCl;

5 Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -acetamidofenilacetamidopenicilínico.HCl];

Éster 2-dietilaminoetílico D- $\alpha$ -[(imidazolidin-2-on-1-il)carbonilamino]bencilpenicilínico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6R-[2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinecarboxamido]-2-fenilacetamido]penicilínico.HCl;

10 Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolina-4-carboxamido)penicilínico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 6-D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonilamino)- $\alpha$ -fenilacetamidopenicilínico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico.HCl;

15 Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[(hidroxifenilacetil)amino]-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil] amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

20 Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[[2-(acetilaminometil)fenil]acetil]amino]-3-[[[1-(etoxilcarbonilmetil)-1H-tetrazol-5-il]thio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[(acetilaminofenilacetil)amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

25 Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[[[4-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil)carbonil]amino]((4-acetoxifenil)acetil)amino]-3-[[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. HCl;

30 Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-((Z)-metoxiimino)acetamido]-3-(metoximetil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-((Z)-etoxicarbonilmetoxi)imino]acetamido]-3-(vinil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico.HCl;

3. Una composición que comprende uno o más compuestos según la reivindicación 1 o 2.

35 4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 o la composición según la reivindicación 3 para uso en el tratamiento de cualquier condición que se puede tratar con antibióticos betalactámicos en un ser humano o animal, en el que el compuesto o composición se administra por administración transdérmica.

40 5. El compuesto o composición para uso según la reivindicación 4, en el que la condición que se puede tratar con antibióticos betalactámicos se selecciona entre infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, dificultad respiratoria aguda, neumonía, meningitis, choque séptico, septicemia, otitis media y sinusitis, meningitis meningocócica

y septicemia neumocócica, endocarditis estreptocócica, enfermedad inflamatoria pelvis, gonorrea, sífilis, enfermedad de Lyme, gangrena gaseosa, tétanos, piel y tejidos blandos relacionados, tracto gastrointestinal, tracto urinario, huesos y articulaciones, así como septicemia y endocarditis e infecciones intraabdominales y del tracto biliar.

- 5 6. El compuesto o composición para uso según la reivindicación 4, en el que el compuesto o composición está en forma de una solución, pulverización, loción, ungüento, emulsión o gel.
7. El compuesto o composición para uso según la reivindicación 4, en el que el compuesto o composición se administra por vía transdérmica a la piel, cerebro, senos, glándula prostática, el tracto respiratorio superior e inferior, tracto urinario, huesos y articulaciones, área genital o en o cerca de una zona inflamada.
- 10 8. Un sistema de aplicación terapéutica transdérmica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una composición según la reivindicación 3 para uso en el tratamiento de cualquier condición que se puede tratar con antibióticos betalactámicos en un ser humano o animal.
9. Sistema de aplicación terapéutica transdérmica para uso según la reivindicación 8, caracterizado porque el sistema es un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene una sustancia activa y una capa de refuerzo impermeable.
- 15 10. Sistema de aplicación terapéutica transdérmica para uso según las reivindicaciones 8 o 9, caracterizado por tener un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable enfrentado a la piel.
11. El sistema de aplicación terapéutica transdérmica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por un medio de control que controla la velocidad de liberación.

Fig. 1

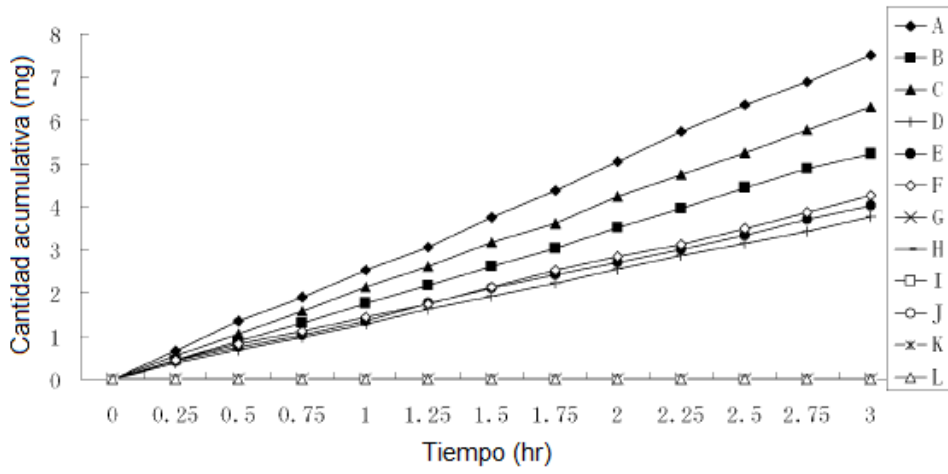


Fig. 2

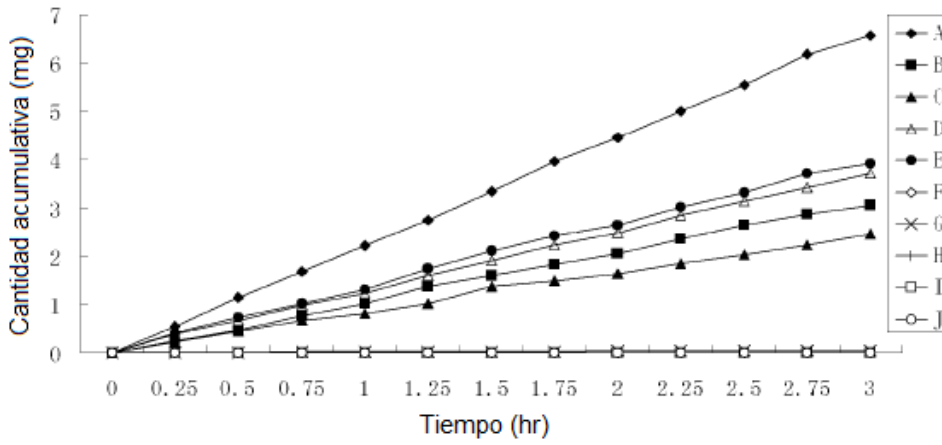


Fig. 3

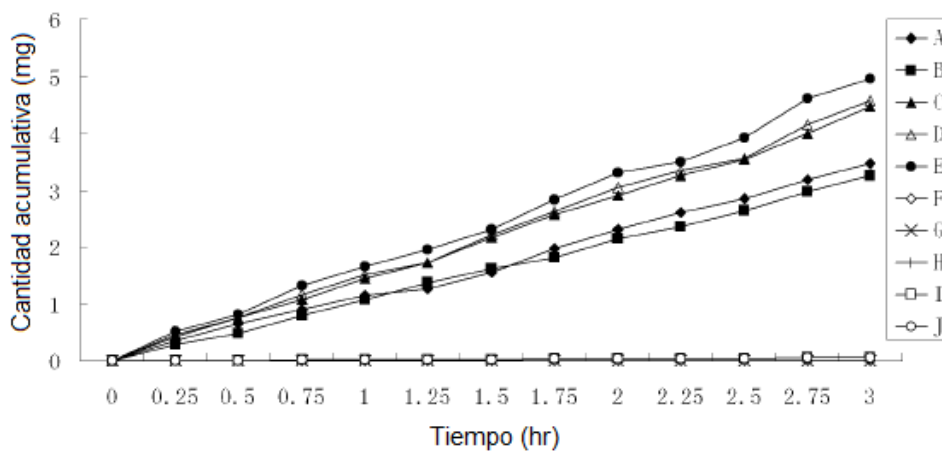


Fig. 4

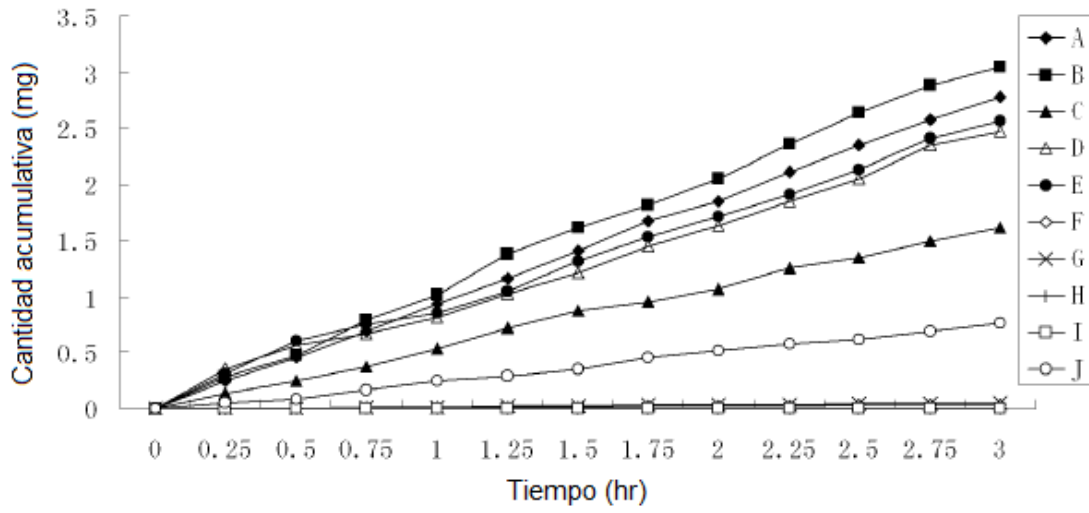
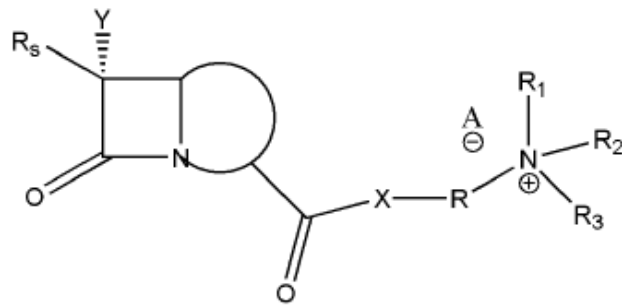


Fig. 5



Estructura 4