

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 575**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/545** (2006.01)

**A61K 31/546** (2006.01)

**C07D 501/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/US2014/024503**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14165126**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14778768 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2968352**

54 Título: **3-Estiril-cefalosporinas derivadas**

30 Prioridad:

**12.03.2013 US 201361778378 P**

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

**18.02.2019**

73 Titular/es:

**GLADIUS PHARMACEUTICALS CORPORATION  
(100.0%)  
3575 Avenue du Parc Local 4310  
Montreal, Quebec H2X 3P9, CA**

72 Inventor/es:

**SUTTON, LARRY D. y  
YU, SOPHIA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

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

**ES 2 700 575 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

3-Estiril-cefalosporinas derivadas

## Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. U.S. 61/778.378, presentada el 12 de marzo de 2013.

## Antecedentes

El descubrimiento, desarrollo y uso de antibióticos para prevenir y curar infecciones bacterianas es uno de los mayores retos de la medicina moderna (Queijo, Jon. Breakthrough: How the 10 Greatest Discoveries in Medicine Saved Millions, From Ancient Molds to Modern Miracles: The Discovery of Antibiotics. Chapter 7, FT Press Science (Pearson Education, Inc.), New Jersey, págs. 138-160). La clase  $\beta$ -lactama de antibióticos ha sido uno de los agentes antibacterianos más seguros y eficaces (Hannoinen, J; Vaali, K; Koski, P; Syrjanen, K; Laitinen, O; Lindevall, K; Westermarck, E. (2003) Enzymic degradation of a  $\beta$ -lactam antibiotic, ampicillin, in the gut: a novel treatment modality J Antimicrob Chemother 51, págs. 361-365). Desde su introducción, las bacterias han desarrollado resistencia a estos antibióticos (Wright, GO (2011) Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Chem Commun 47, págs. 4055-4061). La producción bacteriana de  $\beta$ -lactamasas, enzimas que inactivan antibióticos de  $\beta$ -lactamas a través de la hidrólisis catalítica de su anillo de lactama, es el mecanismo más importante y prevalente de resistencia (Fisher. J. F., Meroueh, SO and Mobashery, S (2005) Bacterial resistance to-lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. Chem Rev 105, págs. 395-424). Actualmente, hay más de 1500  $\beta$ -lactamasas ( $\beta$ -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHY and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes, <http://www.lahey.org/Studies/>, accedido en 10-Mar-2014 y sitio web Institut Pasteur  $\beta$ -lactamase enzyme variants, <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/en/research/plates-formes-technologiques/pasteur-genopole-ile-de-france/genotyping-of-pathogens-and-public-health-pf8/beta-lactamase-enzyme-variants/> accedido el 10-Mar-2014). Actualmente hay enzimas que inactivan cualquier clase conocida de antibióticos  $\beta$ -lactama (Peleg, AY; Hooper, DC (2010) Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. N Engl J Med 362:19, págs.1804-1813).

Hay dos familias de  $\beta$ -lactamasas, dependientes de serina y zinc, que se dividen en tres clases funcionales según Bush y Jacoby (Bush, K; Jacoby, JA, (2010) Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother 54, págs. 969-976). Las clases 1 y 2 son enzimas de serina que catalizan la hidrólisis de anillos de  $\beta$ -lactama a través de un intermedio covalente conocido como acilenzima y enzimas de clase 3 que son dependientes de  $Zn^{2+}$  y catalizan la hidrólisis de anillos de lactama a través del ataque nucleofílico directo de un sitio activo de anión hidróxido.

La publicación de patente de EE.UU. n° 2010/261700 divulga un amplio espectro de inhibidores beta-lactamasa que exhiben una actividad antibiótica potente además de inhibición de beta-lactamasa. Los compuestos de la publicación de patente de EE.UU. n° 2010/261700 son indicados de forma que, tras una escisión de anillo de beta-lactama, se generan restos reactivos que pueden inactivar beta-lactamasa. También se proporcionan métodos para preparar inhibidores de beta-lactamasa y antibióticos de beta-lactama que exhiben esta inhibición. Se proporcionan adicionalmente composiciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de infecciones bacterianas y métodos de tratamiento de estas infecciones. Los intentos previos de evitar la resistencia a antibióticos mediada por  $\beta$ -lactamasa se pueden dividir en dos estrategias. La primera, la adición de grupos funcionales voluminosos a antibióticos de  $\beta$ -lactama para hacerlos escasos en sustratos de  $\beta$ -lactamasa mientras mantienen sus actividades antibacterianas ha sido ampliamente evitada por bacterias, ya que hay  $\beta$ -lactamasas que inactivan cualquier  $\beta$ -lactama conocida y clínicamente autorizada en el mercado (Peleg, AY; Hooper, DC (2010) Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. N Engl J Med 362:19, págs. 1804-1813).

La segunda estrategia ha sido usar inhibidores de  $\beta$ -lactamasa en combinación con antibióticos de  $\beta$ -lactama. Hay tres inhibidores de serina- $\beta$ -lactamasa clínicamente autorizados que han sido usados durante décadas (Drawz, SM; Bonomo, RA, (2010) Three Decades of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. Clin Microbial Rev 23, 160-201). Actualmente, estos compuestos son cada vez más ineficaces para proteger los antibióticos de la degradación por catálisis de  $\beta$ -lactamasa, ya que la presión selectiva ha conducido a la evolución de varias  $\beta$ -lactamasas resistentes a inhibidores que incluyen los grupos 1, 1e, 2br y 2ber así como algún grupo de enzimas 2d, 2de, 2df y 2f. Hay dos inhibidores de serina- $\beta$ -lactamasa en las fases tardías del desarrollo clínico, Avibactam y MK-7655. (Boucher, H. W.; Talbot, G. H.; Benjamin, D. K.; Bradley, J.; Guidos, R. J.; Jones, R. N.; Murray, B. E.; Bonomo, R. a; Gilbert, D. (2013) 10 x '20 Progress--Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 1-10; Shlaes, D. M. (2013) New  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations in clinical development. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1277, 105-14; Buynak, J. D. (2013)  $\beta$ -Lactamase inhibitors: a review of the patent literature 2010 - 2013. Expert Opin. Ther. Pat. 1-13; AstraZeneca-Our pipeline, <http://www.astrazeneca.com/Research/Our-pipeline-summary>, publicado 26-Feb-2013). Sin embargo, continúa habiendo alguna duda sobre si el Avibactam es eficaz para inhibir las enzimas de los grupos 2d, 2de y 2df y los datos sugieren que su combinación con ceftazidima es ineficaz frente a *Acenitobacter spp* y organismos anaeróbicos (Zhanell, GG; Lawson, CD; Adam, H; Schweizer, F; Zelenitsky, S; Lagace-Wiens, PR; Denisuik, A; Rubinstein, E; Gin,

AS; Hoban, OJ; Lynch, JP 3rd; Karlowsky, JA (2013) Ceftazidime-Avibactam: a Novel Cephalosporin/ $\beta$ -lactamase Inhibitor Combination. *Drugs* 73:2, 159-177).

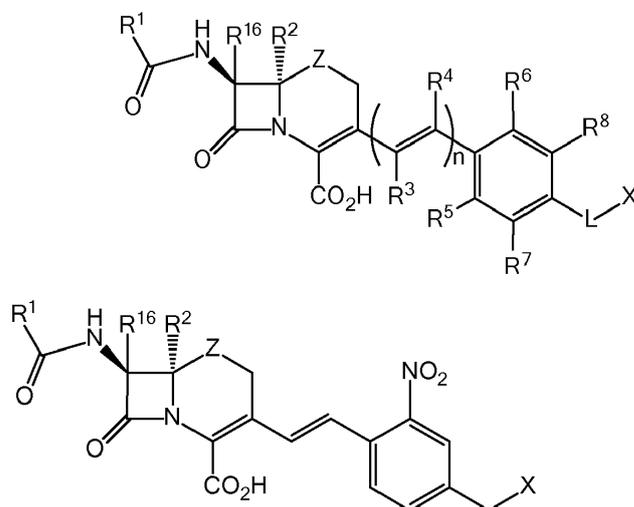
La totalidad de los inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa, autorizados y en desarrollo, se unen a los sitios activos de  $\beta$ -lactamasa y requieren la formación de un intermedio covalente con la enzima antes de que produzca la inactivación de la  $\beta$ -lactamasa. Como ninguna de las metalo- $\beta$ -lactamasas del grupo 3 forma un intermedio covalente con sus sustratos o inhibidores, todos estos inhibidores son ineficaces frente a  $\beta$ -lactamasas de grupo 3 (Comaglia, G; GiarmarellouH; Rossolini, GM (2011) Metallo- $\beta$ -lactamasas: a last frontier for  $\beta$ -lactams *Lancet Infect Dis* 11:5, 381-393).

Otro inconveniente de estos inhibidores conocidos de  $\beta$ -lactamasa es que no tienen actividades antibacterianas potentes intrínsecas. Por lo tanto, hay una necesidad importante de compuestos antibióticos de  $\beta$ -lactama que posean también un espectro potente y amplio de propiedades inhibitorias de  $\beta$ -lactamasa.

### Compendio de la invención

La invención se refiere a compuestos de  $\beta$ -lactama que son inhibidores o inactivadores de  $\beta$ -lactamasa y, particularmente, se refiere a antibióticos de  $\beta$ -lactama que exhiben también una inhibición o inactivación de  $\beta$ -lactamasas. La invención se dirige además al uso de estos compuestos en la inhibición del crecimiento microbiano y el tratamiento de enfermedades infecciosas.

En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I y III.



III

y sus sales farmacológicamente aceptables, en las cuales:

L en la fórmula I es  $-\text{CH}_2-$

$\text{R}^{16}$  es hidrógeno

$\text{R}^1$  es un grupo funcional farmacológicamente aceptable que incluye grupos imino y metileno funcionalizados y sus sales farmacológicamente aceptables;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son hidrógeno;

$\text{R}^6$  es un grupo nitro;

n es 1;

Z es S;

el grupo estirilo puede ser E o Z, y es preferentemente E en su configuración; y

X es un grupo lábil orgánico o inorgánico como se define con posterioridad.

Los compuestos de fórmula III son compuestos de fórmula I en los que n son 1 y  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son todos hidrógeno y  $\text{R}^6$  es un grupo nitro.

En realizaciones específicas,  $\text{R}^1\text{-CO-NH-}$  es un grupo acetamido funcionalizado de un antibiótico de  $\beta$ -lactama conocido. Se conoce en la técnica una amplia diversidad de antibióticos de  $\beta$ -lactama. Los grupos acetamido funcionali-

zados de antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos y representativos se describen con posterioridad en la presente memoria descriptiva.

5 Los grupos químicos lábiles, X, se provoca que se separen de la fórmula I tras una hidrólisis catalizada por  $\beta$ -lactamasa o lisis del anillo de  $\beta$ -lactama que resulta en la generación de un grupo estirilo funcionalizado reactivo que reacciona con la  $\beta$ -lactamasa para inhibir o desactivar la enzima.

En realizaciones específicas de fórmula II, cuando R<sup>16</sup> es hidrógeno y Z es -S-, X es distinto de un halógeno o grupo 4 de la figura 5.

10 La invención proporciona compuestos de Fórmula I (y III) como se describieron generalmente con anterioridad y, más específicamente, como se describen con posterioridad, para ser usados como inhibidores de  $\beta$ -lactamasa y antibióticos de  $\beta$ -lactama. Los compuestos de esta invención pueden exhibir una o ambas de estas funciones y, como tales, son útiles en una variedad de aplicaciones terapéuticas humanas y veterinarias para el tratamiento de infecciones microbianas y sus complicaciones. Los compuestos de esta invención son particularmente útiles para el tratamiento de infecciones por microorganismos, particularmente bacterias que se conoce que exhiben resistencia a uno o más antibióticos de  $\beta$ -lactama. Los compuestos de esta invención son útiles para la inhibición del crecimiento de microorganismos que incluyen bacterias *in vivo* o aplicaciones *in vitro*. Los inhibidores de  $\beta$ -lactama de esta invención se pueden combinar con antibióticos de  $\beta$ -lactama para proporcionar la inhibición de  $\beta$ -lactamasas para aplicaciones *in vivo* o *in vitro*.

20 Los compuestos de esta invención como se describen con anterioridad, en los cuales los grupos acetamido funcionalizados han sido hidrolizados y en los que R es un grupo bencílico son útiles en la síntesis de inhibidores de  $\beta$ -lactama y antibióticos de  $\beta$ -lactama que exhiben inhibición o inactivación de  $\beta$ -lactamasa y en los que el grupo R<sup>1</sup> es el de un antibiótico de  $\beta$ -lactama conocido. Un inhibidor de  $\beta$ -lactama que no exhiba actividad antibiótica o en el que se desee mejorar la actividad antibiótica puede ser preparado a partir de compuestos que contienen grupos X de esta invención sustituyendo el grupo R<sup>1</sup> con un grupo acetamido funcionalizado seleccionado que se encuentra en un antibiótico de  $\beta$ -lactama conocido en la técnica. Por tanto, esta invención proporciona un método para preparar antibióticos de  $\beta$ -lactama mejorados que exhiben inhibición de  $\beta$ -lactamasa además de actividad antibiótica.

25 La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención de Fórmula I y otras fórmulas, como se describe con posterioridad.

30 La invención se refiere también a compuestos de la invención para ser usados en un método de tratamiento de infecciones y trastornos relacionados, enfermedades o complicaciones mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad combinada de uno o más compuestos de la invención, opcionalmente en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad combinada de uno o más antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos.

35 La invención se refiere adicionalmente a uno o más de los compuestos de esta invención para ser usados en un método para inhibir el crecimiento de microorganismos, particularmente bacterias, poniendo en contacto el microorganismo *in vivo* o *in vitro* con una cantidad de uno o más de los compuestos de esta invención, opcionalmente en combinación con un antibiótico de  $\beta$ -lactama, particularmente un antibiótico que ha sido usado en el pasado o lo es actualmente para aplicaciones terapéuticas en humanos o animales.

#### Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 muestra el gráfico de la inhibición o inactivación dependiente del tiempo de VIM-2, NDM-1 e IMP-1 y metalo- $\beta$ -lactamasas del grupo 3a por el compuesto II Cl/bencilo.

La figura 2 es una ilustración gráfica de la concentración y la inhibición o inactivación dependiente del tiempo de metalo-P-lactamasas del grupo 3a NDM-1 por un compuesto III Cl/bencilo. Demuestra adicionalmente la irreversibilidad de la inactivación.

45 La figura 3 muestra un gráfico que muestra la estimación del coeficiente de reparto para la inhibición de NDM-1 por un compuesto III de 14.

La figura 4 expone grupos ilustrativos de R<sup>1</sup> para compuestos de Fórmula I.

La figura 5 representa grupos lábiles de X ilustrativos para compuestos de fórmula I.

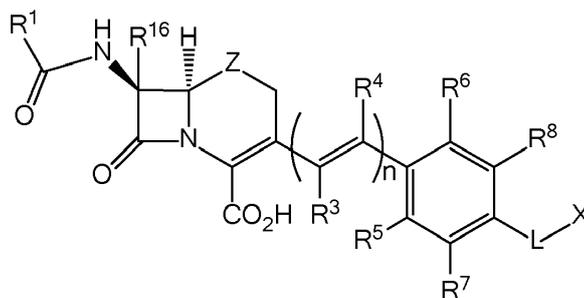
La figura 6 expone estructuras nucleares de cefalosporinas, cefamicinas y carbacefemas.

#### Descripción detallada de la invención

50 La invención se refiere a antibióticos mejorados de  $\beta$ -lactama y su uso. Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva tienen la capacidad de inhibir o inactivar una o más  $\beta$ -lactamasas además de tener actividad antibacteriana. La invención se refiere adicionalmente a ciertos compuestos de  $\beta$ -lactama que inhiben o inactivan una o más  $\beta$ -lactamasas. La invención también se refiere a ciertos compuestos de  $\beta$ -lactama que inhiben o inactivan

una o más  $\beta$ -lactamas además de tener actividad antibacteriana. Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva tienen la capacidad de inhibir o inactivar más de una  $\beta$ -lactamasa además de tener actividad antibacteriana. La invención se refiere adicionalmente a ciertos compuestos de  $\beta$ -lactamas que inhiben o inactivan más de una  $\beta$ -lactamasa. La invención se refiere también a ciertos compuestos de  $\beta$ -lactamas que inhiben o inactivan más de una  $\beta$ -lactamasa además de tener actividad antibacteriana. En realizaciones específicas, los compuestos de la invención inhiben o inactivan ampliamente más de una  $\beta$ -lactamasa de todos los grupos 1, 2 y 3. En realizaciones específicas de la invención, los compuestos inhiben o inactivan irreversiblemente una o más de una  $\beta$ -lactamasa.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



10 I

y sus sales farmacológicamente aceptables, en los cuales:

L en la fórmula I es  $-\text{CH}_2-$

$\text{R}^{16}$  es hidrógeno

-Z- es -S-

15 n es 1;

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son hidrógeno;

$\text{R}^6$  es un grupo nitro;

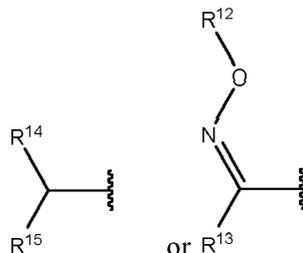
$\text{R}^2$  es hidrógeno;

X es un buen grupo lábil como se define con posterioridad;

20 y

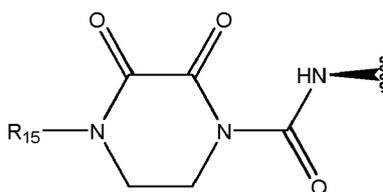
$\text{R}^1$  es un metileno funcionalizado con grupos farmacológicamente aceptables a partir de antibióticos de  $\beta$ -lactama conocido que incluye grupo como los grupos 1-3 expuestos en la figura 4, en que  $\text{R}^9$  es hidrógeno o fosfato,  $\text{R}^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o ácido carboxílico  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , y  $\text{R}^{11}$  es hidrógeno o hidroxilo y sus sales farmacológicamente aceptables. Más específicamente,  $\text{R}^{10}$  es hidrógeno, metilo, etilo,  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-COOH}$ .

25 Como se ilustra en la figura 4, en realizaciones específicas,  $\text{R}^1$  es un grupo metileno funcionalizado o un grupo imino de estructuras:

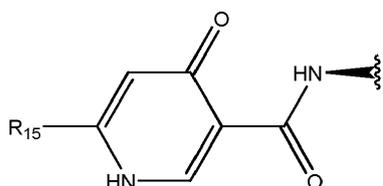


(también denominado una metanona-Oxima O- sustituida).

30 En una realización adicional,  $\text{R}^1$  es una metanona-oxima O- sustituida como se muestra, en la que  $\text{R}^{13}$  es un fenilo opcionalmente sustituido y es más específicamente un fenilo sin sustituir o un fenilo p-OH y  $\text{R}^{12}$  es:

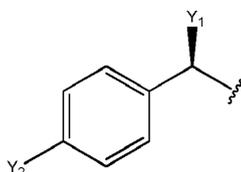


o



y R<sup>15</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

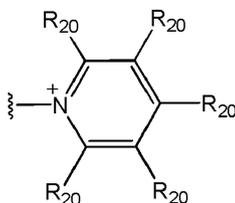
- 5 En realizaciones específicas, los grupos R<sup>1</sup> son grupos bencilo o grupos bencilo sustituidos. En realizaciones más específicas, los grupos R<sup>1</sup> tienen la fórmula:



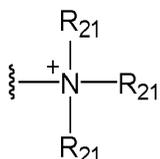
en la que Y<sub>1</sub> es -NH<sub>2</sub> o -SO<sub>3</sub>H e Y<sub>2</sub> es H u OH.

En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es un tiofen-2-ilmetilo.

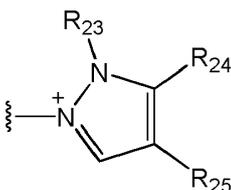
- 10 Como se ilustra en la figura 5, los grupos 4-14 son grupos X útiles en los compuestos de la invención. El grupo X lábil orgánico o inorgánico se selecciona entre:



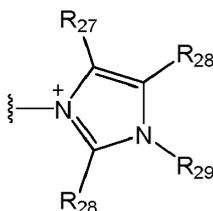
- 15 en la que cada R<sub>20</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o dos R<sub>20</sub> contiguos, junto con los átomos a que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros que puede contener uno o más enlaces dobles o ser aromático. En una realización, todos los R<sub>20</sub> son hidrógeno. En otra realización, dos R<sub>20</sub> contiguos forman un anillo carbocíclico de 5-6 miembros sin sustituir;



- 20 en la que cada R<sub>21</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o dos R<sub>21</sub> junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros. En una realización, un R<sub>21</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y los dos R<sub>21</sub> restantes forman junto con el N al que están unidos un anillo heterocíclico saturado sin sustituir de 5 o 6 miembros. En una realización, todos los R<sub>21</sub> son grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En una realización, todos los R<sub>21</sub> son grupos metilo;



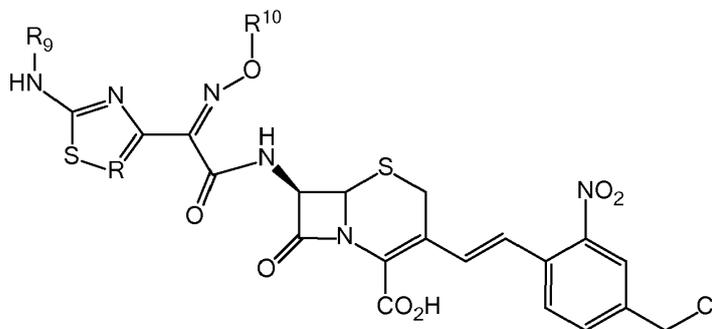
- 5 en la que  $R_{23}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_1-C_3$ ,  $R_{24}$  es hidrógeno, un alquilo  $C_1-C_3$ , un grupo  $-N(R_{31})_2$ , o un grupo  $-NH-CO-NHR_{31}$  y  $R_{25}$  es hidrógeno, un alquilo  $C_1-C_3$ , un grupo  $-N(R_3^1)_2$ , o un grupo  $-NH-CO-NH-R_{31}$ , donde  $R_{31}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  o aminoalquilo  $C_1-C_3$ , o  $R_{24}$  y  $R_{25}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (que contiene O, N o S) de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles o es aromático. En realizaciones específicas,  $R_{23}$  es alquilo  $C_1-C_3$ ,  $R_{24}$  es  $-NH_2$  y  $R_{25}$  es  $-NH-CO-NH-R_{31}$  donde  $R_{31}$  es un grupo aminoalquilo;



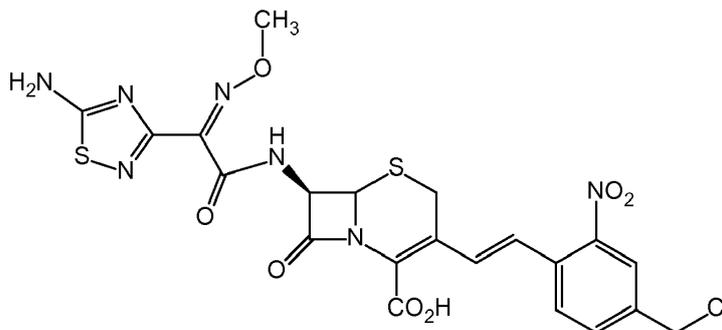
- 10 en que  $R_{27}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ , cada  $R_{28}$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$ , y  $R_{29}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_1-C_3$  o  $R_{27}$  con su  $R_{28}$  o  $R_{29}$  contiguo con uno de los  $R_{28}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-6 miembros. En una realización específica,  $R_{27}$  es hidrógeno. En una realización específica, cada uno de  $R_{27}$ ,  $R_{28}$  y  $R_{29}$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$ . En una realización específica,  $R_{29}$  y uno de  $R_{28}$  forman conjuntamente un anillo heterocíclico de 6 miembros. En una realización específica,  $-R_{28}-R_{29}$  son  $-CH=CH-CH=N-$ ;

- 15 Los grupos X incluyen grupos que portan una carga positiva en el nitrógeno unido al grupo estirilo. Debe apreciarse en la técnica que los compuestos que contienen estos grupos se preparan en forma de sales que incluyen un anión seleccionado. En realizaciones específicas, los aniones son aniones farmacéuticamente aceptables.

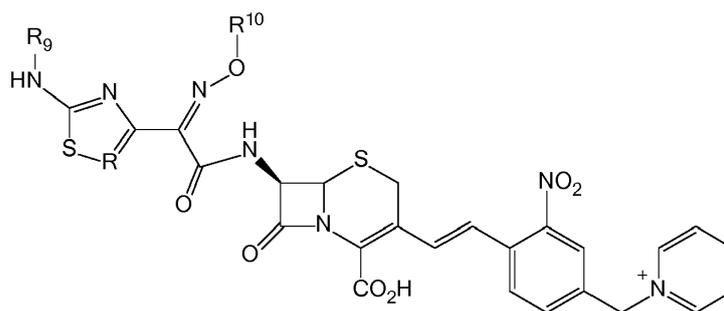
En realizaciones específicas, los compuestos de la invención incluyen:



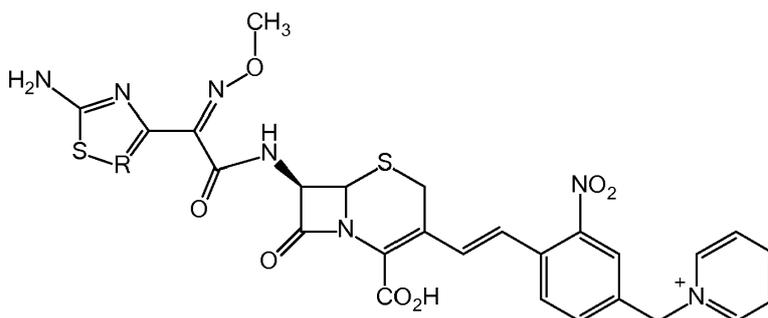
- 20 en la que  $R^9$  es hidrógeno,  $R^{10}$  es hidrógeno, metilo, etilo,  $-CH_2-CH_2-COOH$ , o  $-C(CH_3)_2-COOH$ , y



En realizaciones específicas, los compuestos de la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de cationes de fórmula:



en la que R<sup>9</sup> es hidrógeno, R<sup>10</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, y



Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de haluros (particularmente sales de cloruro y bromuro) así como sales de aniones orgánicos, como acetato o trifluoroacetato.

5 El término "alquilo" se refiere a un monorradicar de un hidrocarburo saturado ramificado o si ramificar (de cadena lineal) y a grupos cicloalquilo que tienen uno o más anillos. Salvos que se indique otra cosa, los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 22 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>) y son más preferidos los que contienen 1-12 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>). Los grupos alquilo cortos son los que tienen 1 a 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y los que tienen 1-3 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, incluidos todos sus isómeros. Los grupos alquilo largos son los que tienen 8-30 átomos de carbono y preferentemente los que tienen 12-22 átomos de carbono (C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>). El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos que tienen preferentemente de 3 a 12 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Las descripciones en la presente memoria descriptiva con respecto a los grupos alquilo se aplican generalmente a grupos cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillos únicos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares, o estructura de múltiples anillos como adamantilo y similares. Salvo que se indique otra cosa, los grupos alquilo que incluyen grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos como se define con posterioridad.

20 El término "alqueno" se refiere a un monorradicar de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o sin ramificar que tiene uno o más enlaces dobles y a grupos cicloalqueno que tienen uno o más anillos de los que al menos un anillo contiene un enlace doble. Salvo que se indique otra cosa, los grupos alqueno tienen de 2 a 22 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>) y son más preferidos los que contienen 2-12 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>). Los grupos alqueno pueden contener uno o más enlaces dobles (C=C) que pueden ser conjugados o no conjugados. Los grupos alqueno preferidos como sustituyentes son los que tienen 1 o 2 enlaces dobles e incluyen grupos omega-alqueno. Los grupos alqueno pueden tener 2-5, 4, 3 o 2 enlaces dobles conjugados. Los grupos alqueno incluyen los que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y los que tienen 2-3 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), incluidos los grupos etileno (vinilo), propileno, butileno, pentileno y hexileno que incluyen todos sus isómeros. El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alqueno cíclicos de 3 a 22 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>22</sub>) que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un doble enlace (C=C). Las descripciones en la presente memoria descriptiva con respecto a los grupos alqueno se aplican generalmente a grupos cicloalqueno. Los grupos cicloalqueno tienen preferentemente 3-12 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>). Los grupos cicloalqueno incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único (monocíclicas) como ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, cicloocteno, ciclooctanodieno y ciclooctanotrieno así como estructuras de múltiples anillos. Salvo que se indique otra cosa, los grupos alqueno que incluyen grupos cicloalqueno están opcionalmente sustituidos como se define con posterioridad.

35 El término "alquino" se refiere a un monorradicar de un hidrocarburo insaturado que tiene uno o más enlaces triples (C≡C). Salvo que se indique otra cosa, los grupos alquino preferidos tienen de 2 a 22 átomos de carbono y son más preferidos los que contienen 2-12 átomos de carbono. Los grupos alquino incluyen etilino, propargilo y similares. Los grupos alquino cortos son los que tienen 2 a 6 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y los que incluyen 2 o 3 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), incluidos todos sus isómeros. Los grupos alquino más largos son los que tienen 6-12 átomos de

5 carbono (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>). El término "cicloalquinilo" se refiere a grupos alquinilo cíclicos de 3 a 22 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>22</sub>) que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un enlace triple. Las descripciones en la presente memoria descriptiva con respecto a los grupos alquinilo se aplican generalmente a grupos cicloalquinilo. Salvo que se indique otra cosa, los grupos alquinilo que incluyen grupos cicloalquinilo están opcionalmente sustituidos como se define con posterioridad.

10 El término "arilo" se refiere a un grupo químico que contiene un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 22 átomos de carbono (C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>) que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo), uno o más anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados, en los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, dihidrofenantrenilo, fluorenilo o antrilo). Un grupo arilo se forma normalmente mediante la separación de un hidrógeno a partir de un compuesto arílico. Los compuestos arilo incluyen fenilo, naftilo y similares. Los grupos arilo pueden contener partes que son de alquilo, alquenilo o aquinilo además del (o de los) anillo(s) aromático(s) insaturado(s). El término "alcarilo" se refiere a los grupos arilo que contienen partes alquilo, es decir, alquilenarilo y alquilenarilo sustituido -arilo. Estos grupos alcarilo son, por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares.

15 El término "heterociclilo" se refiere genéricamente a un monorrádical que contiene al menos un anillo de átomos, normalmente un anillo de 3-10 miembros, preferentemente un anillo de 5, 6 o 7 miembros que puede ser un anillo saturado o insaturado (por ejemplo, que contiene enlaces dobles) en que el anillo puede contener uno o más átomos de carbono y uno o más heteroátomos (un átomo que no es de carbono). Los grupos heterocíclicos pueden contener 1, 2 o 3 anillos (2 o más anillos pueden estar indicados en un sistema de anillo) de los que al menos uno es un anillo heterocíclico. Para cumplir con la valencia, el heteroátomo puede estar unido a H o un grupo sustituyente. Los átomos de carbono del anillo pueden ser sustituidos con -O-, -S-, -NR-, -N=, entre otros, en que R en esta definición es hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Diversos grupos heterocíclicos, anillos y sistemas de anillos se describen más específicamente en la descripción de los mismos.

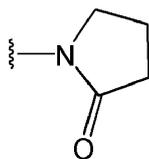
20 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que contiene al menos un anillo aromático (normalmente un anillo de 5 o 6 miembros) en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo (átomo que no es de carbono). Para cumplir la valencia, el heteroátomo puede estar unido a H o un grupo sustituyente. Los átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos con -O-, -S-, -NR-, -N=, entre otros, en que R en esta definición es hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo. Los grupos heteroarilo pueden incluir uno o más grupos arilo (anillos aromáticos en que todos son carbono) o anillos heteroarilo y anillos arilo del grupo heteroarilo pueden estar conectados mediante un enlace sencillo o un grupo conector (por ejemplo, alquilenarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, por ejemplo, n = 1-6) o pueden estar condensados. Los grupos heteroarilo incluyen los que tienen anillos aromáticos con 5 o 6 átomos en el anillo, de los que 1-3 átomos de anillo son heteroátomos. Los heteroátomos preferidos son -O-, -S-, -NR- y -N=. Los grupos heteroarilo incluyen los que contienen 5-12 átomos de carbono. Salvo que se indique otra cosa, los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos como se describe en la presente memoria descriptiva.

25 "Haloalquilo" se refiere a alquilo como se define en la presente memoria descriptiva sustituido con uno o más grupos halo como se describe en la presente memoria descriptiva, que pueden ser iguales o diferentes. Los grupos haloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, grupos perfluoroalquilo, trifluorometilo, difluorometilo, clorometilo, bromometilo, cloroetilo, bromo-etilo, clorociclopropilo, 2,3-dicloro-ciclopropilo y similares. Los grupos haloalquilo incluyen los que tienen 1-6 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y 1-3 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) átomos de carbono y 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 13 (por ejemplo, grupos percloro), 1-6 o 1-13 halógenos. Los halógenos incluyen, entre otros, cloro, bromo, yodo y flúor. En algunas realizaciones el cloro, bromo y yodo son halógenos preferidos.

30 El término "haloarilo" se refiere análogamente a un grupo arilo como se define en la presente memoria descriptiva sustituido con uno o más grupos de halo como se definen en la presente memoria descriptiva, que pueden ser iguales o diferentes. Los grupos haloarilo representativos incluyen, entre otros, anillos de para-halofenilo, orto-halofenilo, meta-halofenilo y fenilo que portan combinaciones de 2-5 halógenos en posiciones orto, meta, para o sus combinaciones. Los grupos haloarilo incluyen los que tienen de 6 a 12 átomos de carbono (C<sub>6</sub> o C<sub>12</sub>) que pueden transportar 1-5 o 1-9 halógenos. Los haloarilos incluyen grupos arilo perhalogenados. Los halógenos incluyen, entre otros, cloro, bromo, yodo y flúor. En ciertas realizaciones, el cloro, bromo y yodo son los halógenos preferidos.

35 El término alcoxi (o alcóxido) se refiere a un grupo -O-alquilo, en que los grupos alquilo son como se definieron con anterioridad. El término alquenoxi (alquenóxido) se refiere a un grupo -O-alquenilo en el que los grupos alquenilo son como se definieron con anterioridad y en que el enlace doble puede estar en ciertas realizaciones colocado en el átomo de carbono unido al oxígeno. En la mayoría de los sustituyentes que son grupos alquenoxi, el enlace doble preferentemente no está colocado en el átomo de carbono unido al oxígeno. El término alquinox (alquinoxido) se refiere a un grupo -O-alquinilo en el que los grupos alquinilo son como se definieron anteriormente y en el que el enlace triple no está colocado en el átomo de carbono unido al oxígeno. El término ariloxi, se refiere a un grupo -O-arilo. El término heteroariloxi, se refiere a un grupo -O-heteroarilo. El término heterocicliloxi, se refiere a un grupo -O-heterociclilo.

40 El término oxi se refiere a -O-, como por ejemplo en alquiloxi. El término oxo se refiere a O=, en ciertos casos se refiere a la presencia de un grupo carbonilo, por ejemplo, el grupo 2-oxo-pirrolidinilo tiene la estructura:



El término "amino" se refiere genéricamente a un grupo  $-N(R_1)_2$  en el que  $R_1$  para esta definición e independientemente de otro  $R_1$  es hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describieron con anterioridad. Dos de los  $R_1$  pueden estar conectados para formar un anillo. Un grupo "alquilamino" se refiere a un grupo amino en el que al menos un  $R_1$  es alquilo. Un grupo "arilamino" se refiere a un grupo amino  $[-N(R_1)_2]$  en el que al menos un  $R_1$  es arilo.

El término "amido" se refiere genéricamente a un grupo  $-CO-N(R_2)_2$  en el que  $R_2$ , para esta definición, independientemente de otro  $R_2$ , es hidrógeno, o un radical alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describieron con anterioridad. Dos de  $R_2$  pueden estar unidos para formar un anillo. Un grupo "alquilamido" se refiere a un grupo amido en el que al menos un  $R_2$  es alquilo. Un grupo "arilamido" se refiere a un grupo amido en el que al menos un  $R_2$  es arilo.

El término grupo "aminoacilo" se refiere genéricamente a un grupo  $-NR_3-CO-R_3$  en el que, para esta definición, cada  $R_3$  es independientemente hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describieron con anterioridad. Un grupo "alquilaminoacilo" se refiere a un grupo aminoacilo en el que al menos un  $R_3$  es alquilo. Un grupo "arilamino" se refiere a un grupo aminoacilo en el que al menos un  $R_3$  es arilo. Una diversidad de grupos aminoacilo se describe más específicamente en la descripción del mismo.

El término "imino" se refiere genéricamente a un grupo  $-N=C(R_4)_2$  o un grupo  $-CR_4=NR_5$  en el que, en esta definición cada  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describen con anterioridad. Dos de  $R_4$  o  $R_4$  y  $R_5$  conjuntamente pueden estar conectados para formar un anillo, que puede ser un anillo de 5-10 miembros. Un grupo "alquilimino" se refiere a un grupo imino en el que al menos uno de  $R_4$  o  $R_5$  es alquilo. Un grupo "arilimino" se refiere a un grupo imino en el que al menos uno de  $R_4$  o  $R_5$  es arilo. Diversos grupos imino se describen más específicamente en la descripción del mismo.

El término "sulfenilo" se refiere al radical  $-S-R_6$  en el que  $R_6$ , en esta definición, es un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describieron con anterioridad. El término tio se refiere al resto  $-S-$ . El radical  $-S-R_6$  puede ser denominado también  $R_6$ -tio, por ejemplo, alquiltio, alqueniltio y similares.

El término "sulfhidrilo" se refiere al grupo  $-SH$ .

El término "sulfonilo" se refiere al radical  $-SO_2-R_7$  en el que  $R_7$ , en esta definición, es un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describen con anterioridad.

El término "sulfonato" se refiere al radical  $-SO_3-R_8$  donde  $R_8$ , en esta definición, es hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describen con anterioridad. Un grupo "alquilsulfonato" se refiere a un grupo sulfonato en el que  $R_8$  es alquilo. Un grupo "arilsulfonato" se refiere a un grupo sulfonato en el que  $R_8$  es arilo. El grupo  $-SO_3H$  puede estar en forma iónica  $-SO_3^-$ . Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico o las posiciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico de los grupos están opcionalmente sustituidos (salvo que se indique otra cosa) como se describe en la presente memoria descriptiva y pueden contener 1-8 sustituyentes que no son hidrógeno dependiendo del número de átomos de carbono en el grupo y del grado de insaturación del grupo. Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico también pueden estar sin sustituir.

La sustitución opcional se refiere a la sustitución con uno o más de los siguientes grupos funcionales (el hidrógeno no se considera en la presente memoria descriptiva como un grupo funcional): halógenos, hidroxilo ( $-OH$ ),  $-CN$ ,  $-SH$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxí, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, sulfenilo, sulfonilo, sulfonato, amino, amido, aminoacilo, imino,  $-COR_9$ ,  $-COOR_9$ ,  $-CON(R_9)_2$ ,  $-OCOR_9$ ,  $-OCON(R_9)_2$ , haloalquilo, haloalquenilo, haloarilo,  $-CO-C(R_9)_2-CO-$ ,  $-NR_9COR_9$ ,  $-NR_9COOR_9$ ,  $-COO^-C^+$  (sal carboxilato) o  $-NR_9CON(R_9)_2$ , en que cada  $R_9$  en esta definición se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo (que a su vez están opcionalmente sustituidos) y  $C^+$  es un catión farmacéuticamente aceptable (o una sal farmacéuticamente aceptable).

En cuanto a cualquiera de los grupos anteriores que contienen uno o más sustituyentes, se entiende que estos grupos no contienen una sustitución o modelos de sustitución que sea estéticamente impracticables y/o sintéticamente no factibles. Además, los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surjan a partir de la sustitución de estos compuestos. Los compuestos de la invención incluyen los que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de estos sustituyentes.

Las formas de profármacos de los compuestos de fórmula I, II o III se exponen en la presente memoria descriptiva. El término "profármaco" se refiere a un agente que es convertido en el fármaco parental *in vivo*. Un profármaco es

metabolizado o convertido de alguna otra forma en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo es modificado de forma que el compuesto activo se regenerará mediante procedimientos metabólicos. El profármaco puede estar diseñado para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o toxicidad o para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. Los profármacos pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental en algunas situaciones. Por ejemplo, el profármaco puede ser biodisponible mediante administración oral pero el fármaco parental no lo es o el profármaco puede mejorar la solubilidad para permitir administración intravenosa.

Los conocimientos de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo de fármacos *in vivo* permiten que los expertos en la técnica, una vez que es conocido un compuesto farmacéuticamente activo, puedan diseñar profármacos del compuesto. Son bien conocidas en la técnica diversas formas de profármacos. Por ejemplo, de estos derivados de profármacos véase las publicaciones *Design of Prodrugs*, editada por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985; *Methods in Enzymology*, Vol. 42, en pág. 309-396, editado por K. Widder *et al.* (Academic Press, 1985); *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, en págs. 113-191 (1991); H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Review*, Vol. 8, págs. 1-38 (1992); H. Bundgaard *et al.* *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 77, pág. 285 (1988); y Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, págs. 388-392.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros quirales. Consecuentemente, esta invención está previsto que incluya mezclas racémicas, diastereómeros, enantiómeros y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. El alcance de la invención, como está descrita y reivindicada, abarca las formas racémicas de los compuestos, así como los enantiómeros individuales y sus mezclas no racémicas.

Las sales de los compuestos de la presente invención están también dentro del alcance de esta invención. La referencia a las fórmulas de compuestos de la presente memoria descriptiva se entiende que incluye una referencia a sus sales, salvo que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en la presente memoria descriptiva, indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos y bases. Además, cuando un compuesto contiene un resto básico, como, pero sin limitación, una amina o un anillo de piridina, y un resto ácido, como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, se pueden formar iones híbridos ("sales internas") y están incluidos en el término "sal(es)" como se usa en la presente memoria descriptiva. Son preferidas las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables), aunque son también útiles otras sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad de un ácido o una base, como una cantidad equivalente, en un medio como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Ejemplos de sales por adición de ácidos incluyen acetatos (como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, cirtratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfonatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroclouros (formados con ácido clorhídrico), hidrobromuros (formados con bromuro de hidrógeno) hidroyoduros, hidróxidos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinosulfonatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picroatos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (como los formados con ácido sulfúrico), sultanatos (como los mencionados en la presente memoria descriptiva), miristatos, tiocianatos, toluenosulfonatos como tosيلاتos, undecanoatos y similares.

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) como benzatinas, dicitlohexilaminas, hidrabaminas [formadas con N,N-bis(deshidro-abietil) etilendiamina], N-metil-O-glucaminas, N-metil-O-glucamidas, t-butilaminas y sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Los compuestos de la presente invención, y sus sales, pueden existir en su forma tautómera, en la que los átomos de hidrógeno son traspasados a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas son consecuentemente reordenados. Debe entenderse que todas las formas tautómeras, en la medida en que existan, están incluidas en la invención. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden tener isómeros trans o cis o isómeros E y Z (isómeros estructurales) y/o pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir en formas enantiómeras y diastereómeras. La invención incluye todos estos isómeros, así como mezclas de isómeros cis y trans o isómeros E y Z, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Cuando no se hace una mención específica de la configuración (cis, trans/E, Z o R o S) de un compuesto (o de un átomo de carbono asimétrico), entonces puede estar previsto uno cualquiera de los isómeros o una mezcla

de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos enantiómeros o diastereómeros, pueden ser separados mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cristalización cromatográfica o fraccionada. Los compuestos de la invención pueden estar en forma libre o de hidrato.

5 Los grupos lábiles son normalmente sustituyentes que son capaces de ser separados en forma de especies estables débilmente básicas. En algunos casos, dejando los grupos lábiles se separan como aniones, en otros casos se separan como moléculas neutras. Un "grupo lábil bueno" puede ser reconocido por ser la base conjugada de un ácido fuerte. Los grupos lábiles buenos incluyen, entre otros, halógenos, particularmente I, Br y Cl;  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{10}$ ;  $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_{10}$ ;  $-\text{OCOR}_{10}$ ; tiol ( $-\text{SH}$ ); sulfenilo ( $-\text{SR}_{10}$ ); fenoxi; pentafluorofenoxi; tosilo y variantes de tosilo que incluyen p-fluorotosilo, p-bromotosilo, p-nitrobenciltosilo, pentafluorotosilo; o piridinio o grupos piridinio sustituidos, en los que  $\text{R}_{10}$  para esta definición se selecciona entre grupos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos, y  $\text{R}_{10}$  específicos incluyen alquilos  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ , particularmente metilo.

15 La expresión "antibiótico de  $\beta$ -lactama" se usa de forma amplia en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a cualquier compuesto que se reconoce en la técnica que contiene una estructura de anillo de  $\beta$ -lactama que incluye, por ejemplo, estructuras de anillo ilustradas en la figura 6 y que exhibe actividad antibiótica contra uno o más microorganismos, particularmente bacterias. Los antibióticos de  $\beta$ -lactama incluyen los descritos en las siguientes referencias: Queener *et al.*  $\beta$ -lactam Antibiotics for Clinical Use 1986 (Informa Health Care); y Mitsuhashi  $\beta$ -lactam Antibiotics, 1981 (Japan Scientific Societies Press).

20 Un compuesto de  $\beta$ -lactama es lo más generalmente un compuesto que comprende un anillo de  $\beta$ -lactama. Los compuestos de  $\beta$ -lactama de interés de esta invención son los que exhiben una actividad antibiótica y/o inhibición de una o más  $\beta$ -lactamasas y preferentemente los que exhiben ambas actividades.

25 El término  $\beta$ -lactamasas se usa de forma amplia en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a enzimas de cualesquiera fuentes que catalizan la apertura del anillo de  $\beta$ -lactama, las  $\beta$ -lactamasas (EC 3.5.2.6) son enzimas lo más comúnmente producidas por bacterias. Las  $\beta$ -lactamasas catalizan la apertura de anillos hidrolíticos de anillos de  $\beta$ -lactama y son responsables de conferir resistencia bacteriana a antibióticos de  $\beta$ -lactama como penicilinas, penamas, cefemas, cefalosporinas, carbacefemas, cefamicinas y monobactamas. Algunas  $\beta$ -lactamasas han evolucionado hacia una perfección termodinámica en la que la difusión de  $\beta$ -lactama a  $\beta$ -lactamasa es la etapa determinante de la velocidad. Se han usado muchos sistemas de clasificación diferentes para clasificar las  $\beta$ -lactamasas, incluidos los esquemas genéticos y mecanísticos. Al nivel más simple, las  $\beta$ -lactamasas se pueden dividir en dos categorías. Las serinahidrolasas catalizan sus reacciones a través del uso de una serina de sitio activo que es acilada durante la reacción en un mecanismo Ping-Pong-Bi-Bi, si se aporta agua como sustrato, o Uni-Bi-Bi, si se ignoran las moléculas de agua del disolvente. Las metalo- $\beta$ -lactamasas catalizan la hidrólisis del enlace amido del anillo de  $\beta$ -lactama a través de un ataque nucleofílico directo de una molécula de agua usando uno o dos iones de  $\text{Zn}^{2+}$ . Este mecanismo Bi-Bi, si se aporta agua, o mecanismo Uni-Bi, si se ignora el agua, no se produce a través de un intermedio de enzima de acilo.

35 El inhibidor de  $\beta$ -lactamasa es usado también de forma amplia en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a especies químicas, particularmente moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas distintas de péptidos o proteínas). Las  $\beta$ -lactamasas pueden ser inhibidas por moléculas pequeñas a través de mecanismos de unión reversibles competitivos, no competitivos, sin competitividad y de unión hermética lenta, así como irreversibles dirigidos al sitio activo y mecanismos basados en mecanismos suicidas. Estas moléculas inhibidoras disminuyen la velocidad catalítica de las reacciones de  $\beta$ -lactamasa o evitan completamente que las  $\beta$ -lactamasas realicen cualquier catálisis en absoluto. Ejemplos de inhibidores competitivos reversibles incluyen ácidos borónicos. Ejemplos de inhibidores irreversibles dirigidos a sitios activos incluyen ésteres de fosfatos y fosfonatos. Ejemplos de inhibidores basados en mecanismos incluyen ácido clavulánico, sulbactama y tazobactama.

45 Los compuestos de  $\beta$ -lactama de interés de esta invención son los que exhiben una inhibición de una o más  $\beta$ -lactamasas y, preferentemente, los que exhiben ambas actividades y/o actividad antibiótica. Los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa de esta invención no incluyen ácido clavulánico, sulbactama y tazobactama, sin embargo, uno o más compuestos de esta invención pueden ser combinados con uno o más de estos inhibidores de  $\beta$ -lactamasa conocidos en composiciones farmacéuticas y medicamentos.

50 Los compuestos de esta invención pueden ser sintetizados empleando métodos como se describen en la presente memoria descriptiva o usando adaptaciones rutinarias de estos métodos con materiales y reactivos de partida conocidos en la técnica o disponibles en el comercio considerando lo que es generalmente conocido en la técnica con respecto a la síntesis de las diversas clases de inhibidores de  $\beta$ -lactama conocidos y antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos. Por ejemplo, la síntesis de materiales de partida para la síntesis de compuestos de la invención y también la síntesis de los compuestos de la invención se pueden conseguir usando métodos bien conocidos y materiales fácilmente disponibles, como se proporcionan en las publicaciones de March; Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers, 1989); Larock *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*. Segunda edición, (John Wiley & Sons, Inc., 1999); Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. Sexta edición, (John Wiley & Sons, Inc., 2007); G. I. Georg, *The Organic Chemistry Of  $\beta$ -Lactams*. (VCH 1992), Page *Chemistry of  $\beta$ -Lactams* (Springer, 1992); Smith, *Smith Organic Synthe-*

60

sis. Segunda edición (McGraw-Hill Science/Engineering/Math, 2001); Bruggink A, Synthesis of [ $\beta$ -lactam Antibiotics: Chemistry. Biocatalysis & Process Integration (Springer, 2001). La solicitud de patente publicada de EE.UU. 2009/0121394 proporciona detalles adicionales de la síntesis de compuestos de  $\beta$ -lactama que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención. Esta solicitud describe los compuestos de  $\beta$ -lactama en la misma y describe métodos sintéticos.

Los compuestos de esta invención, por ejemplo los que tienen grupos bencilo como los grupos  $R^1$  en las fórmulas de la presente memoria descriptiva, pueden ser usados como intermedios en la síntesis de compuestos de  $\beta$ -lactama que tienen diversos grupos aminoacilo en esta posición del anillo. Por ejemplo, la modificación de los grupos aminoacilo en la posición 7 (o posición equivalente) del sistema de anillos del núcleo se puede realizar por los expertos en la técnica utilizando técnicas reconocidas, materiales de partida y reactivos que están disponibles en el comercio o mediante la aplicación de métodos sintéticos conocidos en la técnica. La separación de un grupo fenilacetilo (bencilo-CO-) se puede realizar, por ejemplo, mediante desamidación a través de uno o varios métodos, que incluyen el uso de  $PCl_5$ , penicilina amidasa, cefalosporina C amidasa o penicilina acilasa para proporcionar la amina libre en la posición 7 (o posición equivalente). El grupo amino puede ser seguidamente modificado haciendo reaccionar un ácido carboxílico funcionalizado en presencia de penicilina amidasa bajo condiciones ácidas o activando el ácido carboxílico funcionalizado con un agente de activación tal como ciclohexilcarbodiimida.

Mecanismos de inhibición de  $\beta$ -lactamasa. Aunque no se desea una vinculación a cualquier mecanismo particular de acción de los compuestos de la presente invención, la siguiente exposición mecanística se proporciona para presentar las consideraciones actuales de los inventores con respecto a la inhibición de las  $\beta$ -lactamasas por compuestos de esta invención. Se cree que sitios electrófilos o nucleófilos altamente reactivos (por ejemplo, grupos o restos químicos) son generados en los compuestos de esta invención tras la apertura del anillo de lactama, particularmente por una o más  $p$ -lactamasas. Las especies generadas en la apertura del anillo de lactama son generadas a partir de ciertos restos o grupos reactivos latentes que están conjugados al anillo de  $\beta$ -lactama en los compuestos de esta invención. Estos sitios se cree que son capaces de unirse covalentemente al nucleófilo o electrófilo de la enzima  $\beta$ -lactamasa, respectivamente.

Los compuestos de esta invención administrados normalmente a un paciente en la forma de una composición farmacéutica. Consecuentemente, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La elección de un vehículo o excipiente particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que esté siendo usado para tratar un paciente particular o un tipo de infección bacteriana. La preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo de administración particular, como un modo de administración oral, tópico, inhalado o parenteral, está dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica en el campo farmacéutico. Adicionalmente, los ingredientes para estas composiciones están disponibles en el comercio. Por ejemplo, se describen formulaciones convencionales y técnicas de formulaciones en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences. 17<sup>a</sup> Ed. (Mace Publishing Co., 1985) y Banker, Rhodes (Eds) Modern Pharmaceutics 4<sup>a</sup> edición (Marcel Dekker, Inc, 2002).

Las composiciones farmacéuticas de esta invención contendrán normalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz combinada de dos o más compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz combinada de uno o más compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos. Normalmente, estas composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 99,99%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99,9%, de aproximadamente 1% a 99%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 10% o de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% del (o de los) agente(s) activo(s) de esta invención. Un experto en la técnica conoce o puede determinar fácilmente las cantidades terapéuticamente eficaces de antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos. Los compuestos de esta invención pueden exhibir actividad antibiótica y/o inhibición de  $\beta$ -lactamasa. La cantidad o cantidad terapéuticamente eficaz combinada de un compuesto de esta invención para un efecto antibiótico puede ser diferente de la de la inhibición de la  $\beta$ -lactamasa. Un experto en la técnica puede determinar las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de esta invención empleando técnicas bien conocidas sin experimentación excesiva. En las composiciones farmacéuticas en las que el inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa de esta invención es combinado con un antibiótico de lactamasa conocido o un antibiótico de  $\beta$ -lactamasa de esta invención, la cantidad terapéuticamente eficaz normalmente empleada será la que consiga la inhibición de  $\beta$ -lactamasa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen las adecuadas para una administración parenteral, particularmente una administración intravenosa. Estas composiciones farmacéuticas comprenden normalmente una solución acuosa fisiológicamente aceptable y esterilizada que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad combinada de un compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de vehículos acuosos fisiológicamente aceptables adecuadas para una administración intravenosa de agentes activos son bien conocidas en la técnica. Estas soluciones acuosas incluyen, entre otras, dextrosa al 5%, soluciones de Ringer (inyección de Ringer lactatada, inyección de Ringer lactatada más dextrosa al 5%, inyección de Ringer acilada), normosol-M, isolito E y similares. Opcionalmente, estas soluciones acuosas pueden contener un codisolvente, por

ejemplo, polietilenglicol; un agente quelante, por ejemplo, ácido etilendiamino-tetraacético; un agente solubilizante, por ejemplo, una ciclodextrina; un antioxidante, por ejemplo, metabisulfito de sodio; y similares.

Las composiciones farmacéuticas acuosas de esta invención pueden ser liofilizadas y posteriormente reconstituidas con un vehículo adecuado antes de la administración. El vehículo en esta composición comprende, por ejemplo, sacarosa, manitol, dextrosa, dextrano, lactosa o sus combinaciones.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen las de administración oral en las que el ingrediente activo está combinado con un vehículo o excipiente sólido. La elección de vehículos y excipientes para formas de dosificación oral está dentro de los conocimientos de un experto en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser envasadas en una forma de dosificación única. Esta expresión se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Las formas de dosificación unitaria incluyen, entre otras, comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, elixires, jarabes, cremas, lociones, ungüentos, pulverizaciones y aerosoles. Por ejemplo, estas formas de dosificación unitaria pueden ser envasadas en dispositivos de suministro esterilizados, botellas, viales, tubos, pulverizadores, aerosoles, ampollas selladas y similares.

Los compuestos de la invención son útiles como antibióticos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para tratar o prevenir infecciones bacterianas y otros estados médicos relacionados con bacterias en mamíferos, incluidos seres humanos y animales no humanos (es decir, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, etc.) que son provocados por microorganismos susceptibles a los compuestos de esta invención. Esta invención proporciona uno o más de los compuestos de esta invención para ser usados en un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero, comprendiendo el método administrar a un mamífero que necesita el tratamiento una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz o cantidad terapéuticamente eficaz combinada de uno o más compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención son útiles como componentes de composiciones antibióticas. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles en combinación con antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos para tratar o prevenir infecciones bacterianas y otros estados médicos relacionados con bacterias en mamíferos, incluidos seres humanos y animales (es decir, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, etc.) que están provocados por microorganismos susceptibles a los compuestos de esta invención. Esta invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero, comprendiendo el método administrar a un mamífero que necesita el tratamiento, una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz combinada de un antibiótico de  $\beta$ -lactama conocido, que incluye un antibiótico de  $\beta$ -lactama de esta invención y uno o más inhibidores de  $\beta$ -lactamasa de fórmulas I-III, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención son útiles para tratar o prevenir infecciones provocadas por bacterias Gram-positivas y microorganismos relacionados. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son eficaces para tratar o prevenir infecciones provocadas por ciertos *Enterococcus spp.*; *Staphylococcus spp.* que incluyen *Staphylococci* negativo a coagulasa (SNC); *Streptococcus spp.*; *Listeria spp.*; *Clostridium ssp.*; *Bacillus spp.* y similares. Ejemplos de especies bacterianas eficazmente tratadas con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA); *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina (MSSA); *Staphylococcus aureus* susceptible a intermedios de glucopéptidos (GISA); *Staphylococcus epidennitis* resistente a metimicina (MRSE); *Staphylococcus epidennitis* sensible a meticilina (MSSE); *Enterococcus faecalis* sensible a vancomicina (EFSVS); *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina (EFMVS); *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP); *Streptococcus pyogenes*; *Bacillus anthracis* y similares.

Los compuestos de esta invención son útiles para tratar o prevenir infecciones causadas por bacterias Gram-negativas y microorganismos relacionados. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son eficaces para tratar o prevenir infecciones causadas por ciertos *Escherichia spp.*; *Salmonella spp.*; *Neisseria spp.*; *Helicobacter spp.* y similares. Ejemplos de especies bacterianas eficazmente tratadas con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, *Escherichia coli* 0157:H7; *Klebsiella pneumoniae*; *Salmonella enterica*; *Salmonella typhi*; *Shigella dysenteriae*; *Yersinia pestis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Vibrio cholerae*; *Bordetella pertussis*; *Haemophilus influenzae*; *Helicobacter pylori*; *Helicobacter felis*; *Campylobacter jejuni*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria meningitidis*; *Brucella abortus*; *Bacteroides fragilis*; *Acinetobacter baumannii* y similares.

Los compuestos de esta invención son útiles también para tratar o prevenir infecciones provocadas por bacterias no tradicionalmente clasificadas como una cepa Gram, que incluyen, pero sin limitación, *Treponema pallidum*; *Borrelia burgdorferi*; *Rickettsias spp.* y similares.

Ejemplos de tipos de infecciones o estados médicos relacionados con bacterias que pueden ser tratados o prevenidos con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, infecciones de la piel y de estructuras de la piel, infecciones del tracto urinario, neumonía, endocarditis, infecciones de la corriente sanguínea relacionadas con catéteres, osteomielitis y similares. En el tratamiento de estos estados, el paciente puede estar ya infectado con el microorganismo que va a ser tratado, bajo sospecha de estar infectado con el microorganismo o tan solo susceptible

a la infección en el caso de que el agente activo se administre profilácticamente.

Los compuestos de esta invención se administran normalmente en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquier vía de administración aceptable. Los compuestos pueden ser administrados en una única dosis diaria o en múltiples dosis por día. El régimen de tratamiento puede requerir la administración durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo, durante varios días o durante una a seis semanas o más. La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total administrada se determinarán normalmente por el facultativo del paciente y dependerán de factores como la naturaleza y gravedad de la infección, la edad, peso y estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente al ingrediente activo, el (o los) microorganismo(s) que provoca(n) la infección, la vía de administración y similares. Los intervalos típicos de dosificación para antibióticos de  $\beta$ -lactama son de 100 mg a varios gramos.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención son generalmente eficaces para inhibir el crecimiento de bacterias. En esta realización, las bacterias se ponen en contacto ya sea *in vitro* o *in vivo* con una cantidad inhibitoria del crecimiento de un compuesto de fórmula I-III o sus sales farmacéuticamente aceptables. La inhibición del crecimiento bacteriano se pone de manifiesto normalmente por una disminución o ausencia de reproducción por las bacterias y/o por lisis de las bacterias, es decir, por una disminución de las unidades formadoras de colonias en un volumen dado durante un período de tiempo dado (es decir, por hora) en comparación con bacterias sin tratar. Los compuestos de esta invención pueden ser bacteriostáticos o bactericidas. Las concentraciones típicas de antibióticos de lactama eficaces para la inhibición del crecimiento bacteriano varían en el intervalo de varias décimas de microgramos hasta decenas de microgramos por ml.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención son generalmente eficaces para inhibir  $\beta$ -lactamasas. En esta realización, la  $\beta$ -lactamasa se pone en contacto *in vitro* o *in vivo* con una cantidad inhibitoria de un compuesto de fórmula I-III o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las concentraciones eficaces de inhibidores de  $\beta$ -lactama para inhibir  $\beta$ -lactamasas varían en el intervalo desde décimas de microgramos hasta decenas de microgramos por ml.

Los compuestos de esta invención pueden inhibir también la biosíntesis de la pared celular en bacterias. En esta realización, las bacterias se ponen en contacto *in vitro* o *in vivo* con una cantidad inhibitoria de la biosíntesis de pared celular de un compuesto de fórmula I (o fórmula II o III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las concentraciones efectivas típicas de los inhibidores de  $\beta$ -lactama para inhibir la biosíntesis de la pared celular varían en el intervalo desde décimas de microgramos hasta decenas de microgramos por ml.

Esta invención se refiere adicionalmente al uso de uno o más compuestos de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana, particularmente infecciones bacterianas y, particularmente, una infección bacteriana que exhibe resistencia a uno o más antibióticos de lactama debido a la presencia de  $\beta$ -lactamasas. Los medicamentos comprenden cantidades terapéuticamente eficaces o cantidades combinadas de uno o más compuestos de esta invención, particularmente los compuestos que exhiben inhibición microbiana y/o bacteriana. Más específicamente, la invención se refiere al uso de uno o más compuestos de las fórmulas de la presente memoria descriptiva en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas infecciones microbianas y bacterianas. En realizaciones específicas, el medicamento fabricado es para una forma de dosificación para la administración oral, óptica, parenteral u otra forma adecuada de administración como un comprimido, cápsula, solución, crema, ungüento u otra dosificación adecuada. En realizaciones específicas, el medicamento comprende además un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y, particularmente, un vehículo o diluyente adecuado para una administración oral o parenteral.

Esta invención se refiere además al uso de uno o más compuestos de esta invención como inhibidores de  $\beta$ -lactamasa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana, particularmente infecciones bacterianas y, particularmente, una infección bacteriana que exhibe resistencia a uno o más antibióticos de  $\beta$ -lactama debido a la presencia de  $\beta$ -lactamasas. En esta realización, el medicamento comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico de  $\beta$ -lactama. Más específicamente, la invención se refiere al uso de uno o más compuestos de las fórmulas de la presente memoria descriptiva en la fabricación de un medicamento para un tratamiento de estas infecciones microbianas y bacterianas. En realizaciones específicas, el medicamento fabricado está en una forma de dosificación adecuada para una administración oral, óptica, parenteral u otra forma adecuada como un comprimido, cápsula, solución, crema, ungüento u otra dosificación adecuada. En realizaciones específicas, el medicamento comprende además un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y, particularmente, un vehículo o diluyente adecuado para una administración oral o parenteral.

En realizaciones específicas, la invención proporciona el uso de uno o más compuestos de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana, particularmente infecciones bacterianas y, particularmente, una infección bacteriana que exhibe resistencia a uno o más antibióticos de  $\beta$ -lactama debido a la presencia de  $\beta$ -lactamasas. En realizaciones específicas, el medicamento fabricado es una forma de dosificación oral o parenteral como un comprimido, cápsula o solución. En realizaciones específicas, el medicamento comprende además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, particularmente, un vehículo o diluyente adecuado para una administración oral o parenteral.

Aunque no se desean vinculaciones a cualquier teoría particular, puede haber consideraciones en la presente memoria descriptiva o interpretaciones o compresiones de principios subyacentes y mecanismos de acción relativos a la invención. Se reconoce que, independientemente de la corrección final muchas explicaciones o hipótesis mecánicas, una realización de la invención no obstante puede ser operativa y útil.

5 Cuando se describe un grupo de sustituyentes en la presente memoria descriptiva, se entiende que todos los miembros individuales de ese grupo y todos los subgrupos, incluidos cualesquiera isómeros, enantiómeros y diastereómeros de los miembros del grupo, se describen de forma separada. Cuando se usa un grupo de Markush u otra agrupación en la presente memoria descriptiva, todos los miembros individuales del grupo y todas las combinaciones y subcombinaciones posibles de los miembros del grupo está previsto que estén individualmente incluidos en la descripción. En la presente memoria descriptiva se ha descrito un número de grupos específicos de definiciones variables. Está previsto que todas las combinaciones y subcombinaciones de los grupos específicos de definiciones variables estén incluidos individualmente en esta descripción. Cualquier compuesto individualmente nombrado en la presente memoria descriptiva puede ser excluido de las reivindicaciones. Los nombres específicos de los compuestos está previsto que sean ilustrativos, como es conocido por un experto en la técnica y pueden denominar el mismo compuesto de forma diferente.

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden existir en una o más formas isómeras, por ejemplo, isómeros estructurales u ópticos. Cuando un compuesto se describe en la presente memoria descriptiva de forma que no se especifique un isómero, enantiómero o diastereómero particular del compuesto, por ejemplo, en una fórmula o en un nombre químico, esa descripción está previsto que incluya cada uno de los isómeros y enantiómeros (por ejemplo, isómeros cis/trans (o isómeros E/Z); enantiómeros R/S) del compuesto descrito de forma individual o en cualquier combinación.

Adicionalmente, salvo que se especifique otra cosa, todas las variantes isotópicas de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva está previsto que estén abarcadas por la descripción. Por ejemplo, se entenderá que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en una molécula descrita pueden estar sustituidos al menos en parte con deuterio o tritio. Análogamente, uno cualquiera o más  $^{12}\text{C}$  pueden estar sustituidos, al menos en parte, con  $^{13}\text{C}$ . Las variantes isotópicas de una molécula son generalmente útiles como patrones para ensayos para la molécula y en una investigación química y biológica relacionada con la molécula o su uso. Las variantes isotópicas, incluidas las que portan radioisótopos, pueden ser útiles también en investigación biológica, ensayos de diagnóstico y en productos terapéuticos. Los métodos para preparar estas variantes isotópicas son conocidos en la técnica.

Las moléculas descritas en la presente memoria descriptiva pueden contener uno o más grupos ionizables [grupos a partir de los cuales se puede separar un protón (por ejemplo, -COOH) o a los que se puede añadir un protón (por ejemplo, aminas) o que pueden estar cuaternizados (por ejemplo, aminas)]. Todas las formas iónicas posibles de estas moléculas y sus sales están previstas que estén incluidas individualmente en la descripción de la presente memoria descriptiva. Con respecto a las sales de los compuestos de la presente memoria descriptiva, un experto en la técnica puede seleccionar entre una amplia diversidad de contraiones disponibles aquellos que sean apropiados para la preparación de sales de esta invención para una aplicación dada. En aplicaciones específicas, la selección de un anión o catión dado para la preparación de una sal puede dar lugar a una solubilidad aumentada o disminuida de esa sal.

Un experto en la técnica apreciará que los métodos sintéticos, materiales de partida, reactivos,  $\beta$ -lactamasas, antibióticos  $\beta$ -lactama, antibióticos  $\beta$ -lactama disponibles en el comercio, ensayos enzimáticos, ensayos de actividad de  $\beta$ -lactamasa, formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación, distintas de las específicamente ilustradas pueden ser empleadas en la práctica de la invención sin recurrir a una experimentación excesiva. Todos los equivalentes funcionales conocidos en la técnica, de cualquiera de los métodos de ensayo, materiales de partida, métodos sintéticos, materiales de partida, reactivos,  $\beta$ -lactamasas, antibióticos de  $\beta$ -lactama, antibióticos de  $\beta$ -lactama disponibles en el comercio, ensayos enzimáticos, ensayos de actividad  $\beta$ -lactamasa, formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación está previsto que estén incluidos en esta invención.

Siempre que se proporcione un intervalo de datos en la presente memoria descriptiva, por ejemplo un intervalo de número de elementos en un grupo o resto químico (por ejemplo, un rango de números de átomos de carbono, por ejemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), un intervalo de cualquier número entero, un intervalo de cualquier número de sustituyentes, un intervalo de temperaturas, un intervalo de tiempo o un intervalo de composición, todos los intervalos intermedios y subintervalos, así como todos los valores individuales indicados en los intervalos proporcionados está previsto que estén incluidos en la descripción. Se entenderá que cualesquiera subintervalos o valor o valores individuales en un intervalo o subintervalo que están incluidos en la invención pueden ser excluidos de las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "que comprende" es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por" y es inclusivo o de extremos abiertos y no excluye elementos adicionales no citados o etapas de métodos. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en el elemento reivindicado. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "que consiste esencialmente en" no excluye materiales o etapas que no afecten materialmente a las características básicas y nuevas de la reivindicación. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente memoria

descriptiva se emplean para inhibir el crecimiento de bacterias, para tratar infecciones y para inhibir  $\beta$ -lactamasas y consisten esencialmente en uno o más compuestos de la invención que proporcionan esta función. Las composiciones adicionales de la invención consisten esencialmente en uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos o inhibidores de  $\beta$ -lactamasa conocidos. Se apreciará que se puede añadir una amplia diversidad de aditivos a las composiciones de esta invención, estos aditivos pueden facilitar o mejorar la administración, la vida en almacenamiento u otras propiedades útiles. Cualquier mención en la presente memoria descriptiva de la expresión amplia "que comprende", particularmente en una descripción de compuestos de una composición o en una descripción de elementos de un dispositivo, está previsto que abarque y describa las expresiones "que consiste esencialmente en" o "que consiste en". La invención ilustrativamente descrita en la presente memoria descriptiva se puede poner en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se divulguen específicamente en la presente memoria descriptiva.

Aunque la descripción aquí contenida contiene muchos datos específicos, estos no deben ser concebidos como una limitación del alcance de la invención, sino meramente para proporcionar ilustraciones de algunas realizaciones de la invención. Algunas referencias proporcionadas en la presente memoria descriptiva proporcionan detalles relativos a materiales de partida adicionales, métodos adicionales de síntesis, métodos adicionales de análisis y usos adicionales de la invención.

Los términos y expresiones que han sido empleados se usan en términos de descripción y no de limitación y no hay intención de que en el uso de estos términos y expresiones se excluyan cualesquiera equivalencias de las características mostradas y descritas o sus partes sino que se reconoce que son posibles diversas modificaciones. Por tanto, debe entenderse que aunque la presente invención ha sido específicamente descrita mediante ejemplos, las realizaciones preferidas y características opcionales, la modificación y variación de los conceptos divulgados en la presente memoria descriptiva pueden ser reestablecidos por los expertos en la técnica.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de conocimientos de los expertos en la técnica a la que se refiere la invención. Las referencias citadas en la presente memoria descriptiva indican el estado de la técnica según su fecha de publicación o presentación y está previsto que esta información pueda ser empleada en la presente memoria descriptiva, si es necesario, para excluir realizaciones específicas que están en la técnica anterior. Por ejemplo, cuando se reivindican compuestos, debe entenderse que los compuestos conocidos y disponibles en la técnica anterior a la invención del solicitante, incluidos los compuestos para los que se proporciona una divulgación que los hace posibles en las referencias citadas en la presente memoria descriptiva, pueden ser excluidos, incluidos los compuestos reivindicados en la presente memoria descriptiva. Algunas referencias proporcionadas en la presente memoria descriptiva suministran detalles relativos a métodos sintéticos, materiales de partida, reactivos, antibióticos de  $\beta$ -lactama conocidos, formulaciones farmacéuticas y componentes de estas formulaciones, métodos de administración de esta composición farmacéutica, métodos de purificación y métodos de análisis, así como usos adicionales de la invención.

### 35 Ejemplos

#### Ensayo para la actividad de $\beta$ -lactamasa

Una cefalosporina cromógena, chromacef, es sintetizada y aislada como se describe por Yu, *et al.* (Yu S; Vosbeek, A; Corbella, K; Severson, J; Schesser, J; y Sutton, LD. A chromogenic cephalosporin for  $\beta$ -lactamase inhibitor screening assays (2012) Analytical Biochemistry, 438, págs. 96-98) y se usa para verificar la actividad de  $\beta$ -lactamasa. Las enzimas  $\beta$ -lactamasas son aisladas a partir de bacterias mediante métodos conocidos por los que conocen la técnica. Un ensayo típico verifica la hidrólisis de chromacef a través de la formación de una especie que absorbe de forma máxima a 442 nm (coeficiente de extinción molar = 14.500). La absorción se verifica como una función del tiempo en un tampón (50 mM, fosfato de sodio a pH 7,0 100 mM, tampón Trisma a pH 7,0 complementado con  $\text{ZnCl}_2$  100  $\mu\text{M}$ ), chromacef 100-300  $\mu\text{M}$  y codisolvente DMSO de 1-3 por ciento en volumen a 30 °C, usando un espectrofotómetro que tiene una cubeta de medición con regulación térmica. Este ensayo se inicia mediante adición y mezcla de una cantidad apropiada de  $\beta$ -lactamasa.

#### Ensayo para la inhibición de $\beta$ -lactamasa dependiente del tiempo

El testigo de actividad al 100% se realiza como se describió anteriormente utilizando chromacef 300  $\mu\text{M}$ , codisolvente de DMSO al 3% en volumen en tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con  $\text{ZnCl}_2$  100  $\mu\text{M}$ ) a 30 °C. La reacción se inicia mediante la adición y mezcla de una cantidad apropiada de  $\beta$ -lactamasa y la formación de producto se sigue como una función del tiempo, comprobando el aumento de la absorbancia a 442 nm como una función del tiempo. La reacción se sigue hasta una compleción a través de <10% y la velocidad inicial se determina mediante un análisis de cuadrados mínimos lineales en el que la pendiente es la velocidad inicial.

La inhibición debida a la unión competitiva del inhibidor en el ensayo del sitio activo de la enzima se realiza en Chromacef 300  $\mu\text{M}$ , cefalosporina inhibidora 50-500  $\mu\text{M}$ , codisolvente DMSO al 3-5 por ciento en volumen en tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con  $\text{ZnCl}_2$  100  $\mu\text{M}$  a 30 °C. La reacción se inicia mediante la adición y mezcla de la misma cantidad de  $\beta$ -lactamasa usada en la

reacción de testigo y la formación de producto se sigue como una función del tiempo comprobando de aumento de la absorbancia a 442 nm como una función del tiempo. La reacción es seguida hasta una compleción a través de < 10% y la velocidad inicial se determina mediante un análisis de cuadrados mínimos lineales en el que la pendiente es la velocidad inicial.

5 Se realizaron ensayos de inhibición dependiente del tiempo como se describió anteriormente usando cefalosporina inhibidora 50-500 µM, codisolvente DMSO 0,5-5 por ciento en volumen y la misma cantidad de enzima usada en el ensayo testigo en tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con ZnCl<sub>2</sub> 100 µM a 30 °C. La reacción se inicia a diversos valores de tiempo mediante la adición y mezcla de una cantidad apropiada de Chromacef para proporcionar una concentración 300 µM y la formación del producto se sigue como una función del tiempo comprobando el aumento de la absorbancia a 442 nm como una función del tiempo. La reacción se sigue hasta una compleción a través de < 10% y la velocidad inicial se determina a través de un análisis de cuadrados mínimos lineales en el que la pendiente es la velocidad inicial. Los resultados representativos para la inhibición de ácido 3-(4-(clorometil)estiril)-7-(2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (compuesto de fórmula II Cl/bencilo) de las metalo-β-lactamasas VIM-2, NDM-1 e IMP-1, se presentan en la figura 1.

15 Ensayo para determinar los valores de IC<sub>50</sub>

El testigo de actividad del 100% se realiza como se describió anteriormente usando Chromacef 300 µM, codisolvente de DMSO al 3% en volumen en tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM, o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con ZnCl<sub>2</sub> 100 µM) a 30 °C. La reacción se inicia mediante la adición y mezcla de una cantidad apropiada de β-lactamasa y la formación de producto se sigue como una función del tiempo, comprobando el aumento de la absorbancia a 442 nm como una función del tiempo. La reacción se sigue a través de una compleción a través de <10% y la velocidad inicial se determina a través de un análisis de cuadrados mínimos lineales en el que la pendiente es la velocidad inicial.

25 Se realizan ensayos de inhibición de diez minutos como se describió anteriormente usando cefalosporina inhibidora 50-500 µM, codisolvente de DMSO al 0,5-5 por ciento en volumen y la misma cantidad de enzima usada en el ensayo testigo en tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM, o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con ZnCl<sub>2</sub> 100 µM) a 30 °C. La reacción se inicia después de valores de 10 minutos mediante la adición y mezcla de una cantidad apropiada de Chromacef para obtener una concentración 300 µM y la formación del producto se sigue como una función del tiempo mediante el control del aumento de la absorbancia a 442 nm como una función del tiempo. La reacción se sigue a través de una compleción de <10% y la velocidad inicial se determina mediante un análisis de cuadrados mínimos lineales en el que la pendiente es la velocidad inicial.

35 La concentración de inhibidor de cefalosporina se hace variar hasta que se consigue una inhibición de 50%. Cuando las concentraciones de inhibidor de cefalosporina dieron lugar a una inhibición ligeramente mayor y ligeramente inferior que 50%, se determinó el valor de CI<sub>50</sub> por interpolación. Los valores de CI<sub>50</sub> así determinados se muestran en la tabla 1 para la inhibición del ácido 3-(4-(clorometil)estiril)-7-(2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (compuesto de fórmula II-Cl/bencilo) y la inhibición del ácido 3-(2-nitro-4-(clorometil)estiril)-7-(2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (compuesto de fórmula III-Cl/bencilo) de la metalo-β-lactamasas NDM-1, IMP-1, y VIM-2 y de las serina-β-lactamasas TEM-26 y KPC-3.

Tabla 1: Valores IC<sub>50</sub> por minuto mg/l

	Compuesto II-Cl/bencilo	Compuesto III-Cl/bencilo
NDM-1	3	0,3
IMP-1	29	0,3
VIM-2	5	ND
TEM-26	ND	25
KPC-3	ND	0,5

Ensayo para determinar la inhibición de β-lactamasa irreversible

40 El ensayo de actividad del 100% se realiza como se describió anteriormente usando Chromacef 300 µM, codisolvente de DMSO al 3% en volumen en tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM, o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con ZnCl<sub>2</sub> 100 µM) a 30 °C. La reacción se inicia mediante la adición y la mezcla de una cantidad apropiada de β-lactamasa y la formación de producto se sigue como una función del tiempo, comprobando del aumento de la absorbancia a 442 nm como una función del tiempo. La reacción se sigue a través de una compleción < 10% y la velocidad inicial se determina mediante de un análisis de cuadrados mínimos lineales en el que la pendiente es la velocidad inicial.

La inhibición de  $\beta$ -lactamasa se realizó a una concentración de  $\beta$ -lactamasa 500 veces mayor que la usada en el ensayo testigo y inhibidor de la cefalosporina 50-500  $\mu\text{M}$ , tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con  $\text{ZnCl}_2$  100  $\mu\text{M}$ ), codisolvente de DMSO al 0,5-5 por ciento en volumen para diversos valores del tiempo. Los ensayos de actividad se realizaron del mismo modo que la reacción testigo, con la excepción de que se sustituyó la reacción enzimática sin inhibir con 2,00  $\mu\text{l}$  de esta solución inhibidora, dando lugar a una dilución de 500 veces del inhibidor para eliminar cualquier unión competitiva del inhibidor a la enzima. Los resultados representativos para este tipo de inhibición para el ácido 3-(2-nitro-4-(clorometil)estiril)-7-(2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (compuesto de fórmula III-CI/bencilo) en la metalo- $\beta$ -lactamasa se presenta en la figura 2. La figura 2 demuestra tanto la irreversibilidad de la inhibición como la dependencia del tiempo de la inhibición.

Ensayo para determinar el coeficiente de reparto de inhibición basada en el mecanismo

El testigo de actividad del 100% se realiza como se describió anteriormente utilizando Chromacef 300  $\mu\text{M}$ , codisolvente de DMSO al 3% en volumen en tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con  $\text{ZnCl}_2$  100  $\mu\text{M}$ ) a 30  $^\circ\text{C}$ . La reacción se inicia mediante la adición y mezcla de una cantidad apropiada de  $\beta$ -lactamasa y la formación de producto se sigue como una función del tiempo, controlando el aumento de la absorbancia a 442 nm como una función del tiempo. La reacción se sigue a través de una compleción < 10% y la velocidad inicial se determina mediante un análisis de cuadrados mínimos lineales en el que la pendiente es la velocidad inicial.

La inhibición de la  $\beta$ -lactamasa se realizó a una concentración de  $\beta$ -lactamasa 500 veces mayor que la usada en el ensayo testigo e inhibidor de cefalosporina 50-500  $\mu\text{M}$ , tampón (fosfato de sodio a pH 7,0 50 mM o bien tampón Trisma a pH 7,0 100 mM complementado con  $\text{ZnCl}_2$  100  $\mu\text{M}$ ), codisolvente DMSO al 0,5-5 por ciento en volumen para diversos valores del tiempo. Se realizaron ensayos de actividad del mismo modo que la reacción testigo, con la excepción de que se sustituyó la solución enzimática sin inhibir con 2,00  $\mu\text{l}$  de esta solución inhibidora, dando lugar a una dilución de 500 veces del inhibidor para eliminar cualquier unión competitiva de inhibidor a enzima.

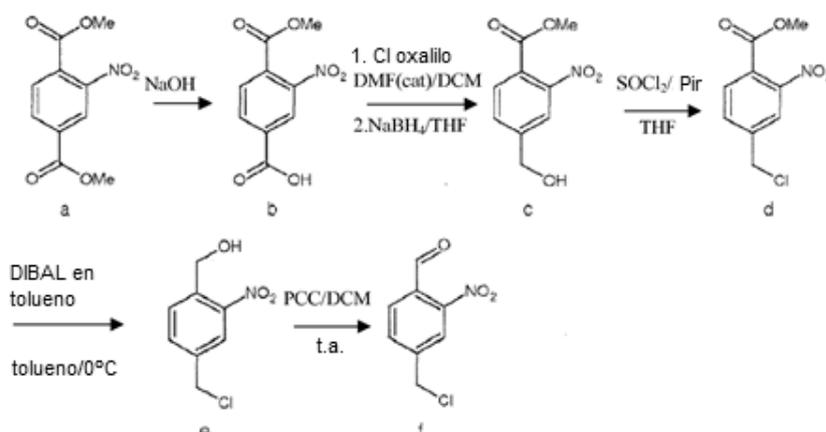
El coeficiente de reparto para la inhibición basada en el mecanismo se determinó según un método bien conocido por los expertos en la técnica (véase la publicación de McDonald, AG; Tipton, KF. (Jun 2012) *Enzymes: Irreversible Inhibition*. En: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. <http://www.els.net> [doi: 10.1002/9780470015902.a0000601.pub2]).

La nueva representación de datos en la figura 2 se muestra en la figura 3, en la que la intersección en x determinada mediante el ajuste de la línea a través de la parte lineal del gráfico representa  $r-1$ . El coeficiente de reparto para la inhibición de ácido 3-(2-nitro-4-(clorometil)estiril)-7-(2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (compuesto de fórmula III-CI-bencilo) de NDM-1 así determinada es de 15.

Ejemplo sintético representativo: síntesis de 2-nitro-4-(clorometil)benzaldehído (compuesto f) Esquema 1.

Esquema 1

Esquema de reacciones



## Síntesis de compuesto b: ácido 4-(metoxicarbonil)-3-nitrobenzoico

El compuesto b (ácido 4-(metoxicarbonil)-3-nitrobenzoico) se sintetizó según el método de CW Wagner *et al.* (J Med Chem (2009) 52 (19) 5950-5966). En un matraz de fondo redondeado de 500 ml se introdujeron nitrotetrefalato de dimetilo (25 g, 104,5 mmol) y dioxano (232 ml) y se añadió gota a gota solución de NaOH 1 M durante 30 minutos sobre un baño con hielo. Se añadió agua (100 ml) para diluir y la solución acuosa se lavó con EtOAc (50 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 M (104 ml) a pH 3-4 y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y seguidamente se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se recrystalizó en agua para proporcionar compuesto b puro en forma de un sólido cristalino blanco (10 g, rendimiento de 42%). El <sup>1</sup>H RMN era congruente con el informe de la bibliografía. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); MS 226 (M + 1).

## Síntesis de compuesto c: 4-(hidroximetil)-2-nitrobenzoato de metilo

A una solución de compuesto b (ácido 4-(metoxicarbonil)-3-nitrobenzoico, 9,17 g, 40,7 mmol) en DCM (81 ml) se agregaron 0,32 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de una adición cuidadosa de cloruro de oxalilo (4,13 ml, 48,8 mmol) durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y seguidamente se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de DCM anhidro y la solución resultante se añadió a una suspensión fría de NaBH<sub>4</sub> (6,16 g, 126,8 mmol) en 37 ml de THF anhidro sobre un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó sobre un baño de hielo durante 1 hora y seguidamente se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) seguido de salmuera (100 ml) y seguidamente se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida con la fase móvil de EtOAc/hexanos (10% a 30%) para proporcionar 7,8 g de sólido cristalino blanco (compuesto c) como producto (rendimiento de 89%, MS: 212 = M + 1).

## Síntesis del compuesto d: 4-(clorometil)-2-nitrobenzoato de metilo

A una solución del compuesto c (4-(hidroximetil)-2-nitrobenzoato de metilo, 5,0 g, 23,68 mmol) en una mezcla de THF (47 ml) y dietil-éter (24 ml), se añadió piridina (0,33 ml, 4,03 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno seguido de una adición cuidadosa de cloruro de tionilo (3,1 ml, 42,62 mmol) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y seguidamente se enfrió sobre un baño con hielo. Se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo mediante el uso de EtOAc (100 ml). Se separaron dos capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) seguido de salmuera (100 ml) y seguidamente se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante columna rápida con la fase móvil de EtOAc/hexanos (5% a 25%) para proporcionar 4,8 g de un sólido amarillo pálido (compuesto d) como el producto (rendimiento de 88%, MS: 230 = M + 1).

## Síntesis del compuesto e: 4-(clorometil)-2-nitrofenil-metanol

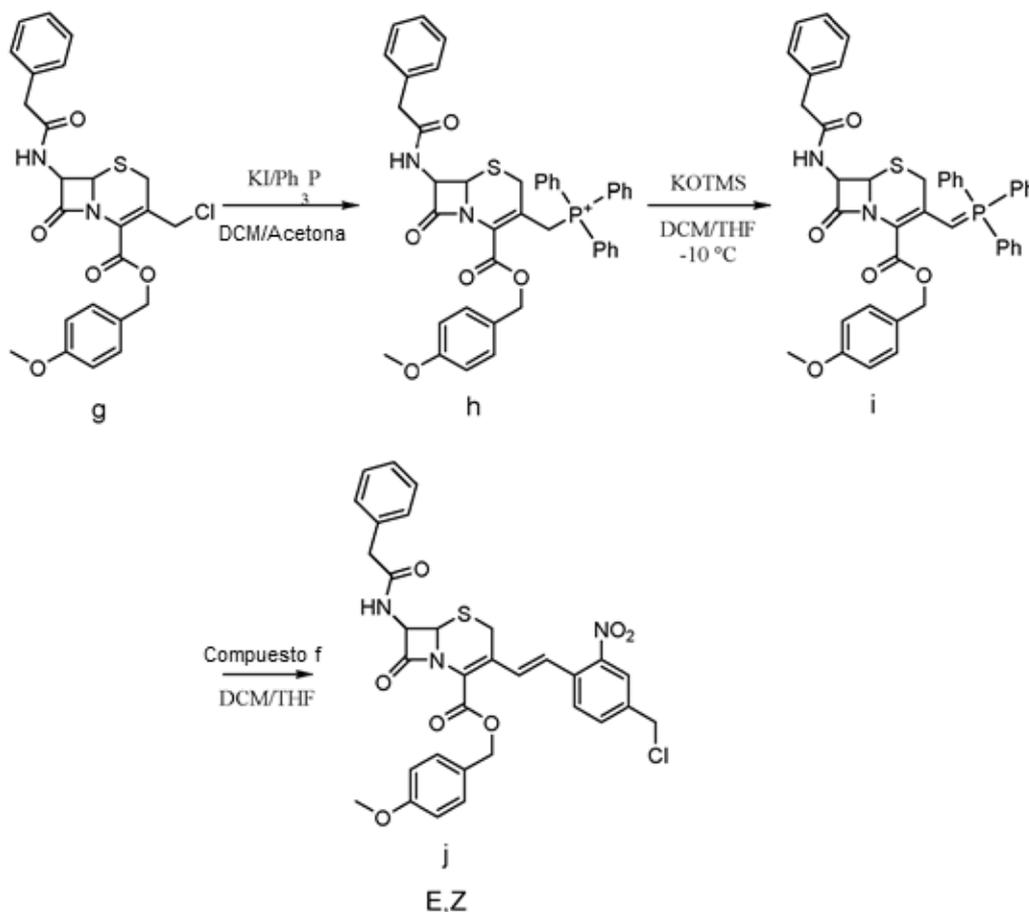
El compuesto d (4-(clorometil)-2-nitrobenzoato de metilo (5,0 g, 21,8 mmol)) se disolvió en tolueno (109 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se enfrió sobre un baño con hielo y se añadió gota a gota una solución de DIBAL (43,6 ml, 43,6 mmol, 1,0 M en tolueno) a través de un embudo de adición durante 60 minutos controlando la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó sobre un baño con hielo durante 3 horas después de la adición y seguidamente se inactivó con una solución de tartrato de potasio-sodio al 20% de (100 ml). Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla de reacción seguidamente se calentó hasta 1 l durante 3 h. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml) seguido de salmuera (100 ml) y seguidamente se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante una columna rápida con una fase móvil de EtOAc/hexanos (20% a 50%) para proporcionar 4,0 g de un sólido cristalino blanco (compuesto e) como producto (rendimiento de 91%, MS: 202 = M + 1).

## Síntesis del compuesto f: 4-(clorometil)-2-nitrobenzaldehído

Se puso en suspensión PCC (clorocromato de piridinio, 4,81 g, 22,3 mmol) disponible en el comercio en DCM (99 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 10 minutos. Seguidamente se añadió compuesto 5 (4-(clorometil)-2-nitrofenil-metanol, 3,0 g, 14,9 mmol) de una vez a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción seguidamente se filtró a través de un cartucho celite. La torta de filtración se lavó con DCM (10 ml x 2). El filtrado se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de una solución de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante un dispositivo CombiFlash con una fase móvil de EtOAc/Hexanos (5% a 30%) para proporcionar 1,9 g de un sólido blanco (compuesto f) como producto (rendimiento de 64%, MS: 200 = M + 1). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 10,43 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), MS: 200 = M + 1).

Ejemplo sintético representativo: Síntesis de E,Z-3-(2-nitro-4-(clorometil)estiril)-7-(2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de p-metoxibencilo (compuesto j), esquema 2.

Esquema 2



- 5 La síntesis del compuesto j se realizó mediante una variación del método descrito por Yu y colaboradores (Yu S; Vosbeek, A; Corbella, K; Severson, J; Schesser, J; y Sutton, LD. A chromogenic cephalosporin for  $\beta$ -lactamase inhibitor screening assays (2012) Analytical Biochemistry, 438, págs. 96-98).

10 Se disolvió compuesto g disponible en el comercio (a.k.a. GCLE) en una mezcla disolvente de diclorometano y acetona junto con 5 equivalentes de KI y 1 equivalente de trifetilfosfina en un matraz de fondo redondo de dimensiones apropiadas con una barra de agitación magnética. La solución se agitó durante 18 horas en la oscuridad. Seguidamente la solución se filtró por gravedad para separar cualesquiera cristales de KI y KCl y el disolvente se evaporó a vacío. La sal de fosfonio (compuesto h) se usa sin tratamiento adicional.

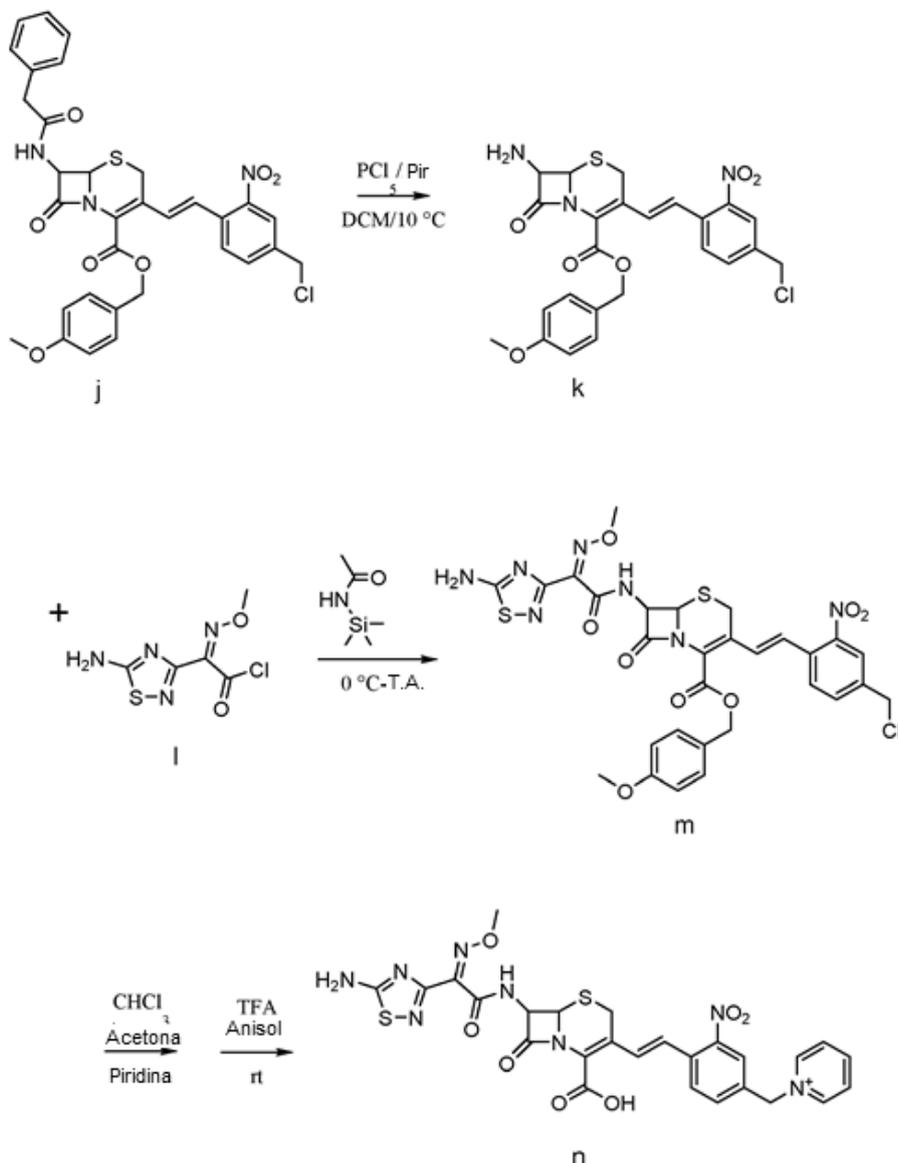
15 El compuesto h se disuelve seguidamente en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano y diclorometano y la solución se enfría a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo-salmuera. La solución fría se añade a 1 equivalente de trimetilsilanoato de potasio disponible en el comercio con agitación y se agita durante 1 hora (formación de compuesto i), en cuyo momento se añade 1 equivalente de compuesto f. La mezcla de reacción seguidamente se calienta a reflujo con agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el compuesto j se aísla mediante cromatografía rápida utilizando un gradiente de cloroformo-acetato de etilo. El disolvente se evapora a vacío.

Ejemplo sintético representativo: síntesis del ácido E-3-(2-nitro-4-(clorometil)estiril) 7-amino-cef-3-em-4-carboxílico

- 20 Se desprotege el compuesto j mediante la separación del grupo p-metoxibencilo a partir del carboxilato disolviendo compuesto j en 1 ml de TFA y 0,5 ml de anisol por mmol partiendo de GCLE y se agitó durante 30 minutos. Los disolventes seguidamente se separaron a vacío y se aisló ácido 3-(4-(clorometil)estiril)-7-amino-cef-3-em-4-carboxílico mediante cromatografía rápida utilizando acetonitrilo como disolvente.

- 25 Ejemplo sintético representativo: síntesis de ácido 3-(2-nitro-4-(clorometil)estiril)-7-((22)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(metoxiimino)-etanamido)-cef-3-em-4-carboxílico (compuesto n) esquema 3.

Esquema 3



El compuesto j se disuelve en diclorometano y se enfría a 10 °C con pentacloruro de fósforo y se añade piridina para separar el grupo fenilacetato. El producto, compuesto k, se aísla mediante cromatografía rápida y recristalización. El compuesto k se hace reaccionar seguidamente con compuesto 1 en presencia de trimetilsililacetamida en THF para suministrar el producto, compuesto m. El compuesto del título n se desprotege seguidamente y se purifica en TFA/anisol.

Ejemplo sintético representativo: síntesis de cloruro de (2Z)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(metoxiimino)-etanoilo (compuesto 1)

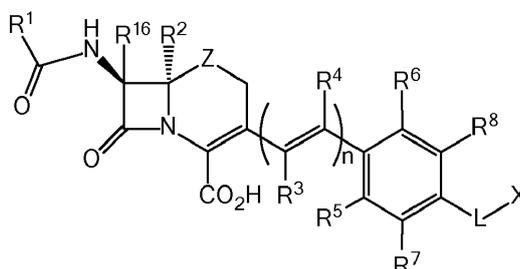
El ácido (2Z)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(metoxiimino)etanoico disponible en el comercio se transforma en el cloruro de ácido haciéndolo reaccionar con triclorofosfonato en DMF. El producto, compuesto 1, se hace reaccionar inmediatamente con compuesto k sin aislamiento.

Ejemplo sintético representativo: síntesis de ácido 3-(2-nitro-4-(piridinio-metil)-estiril)-7-((2Z)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(metoxiimino)etanamido)-cef-3-em-4-carboxílico

Se disuelve compuesto m en una mezcla solvente de acetona y cloroformo a la que se añaden 5 equivalentes de KI y 1 equivalente de piridina. La mezcla se deja reaccionar con agitación en la oscuridad durante 18 horas. La mezcla se filtra para separar cualquier KI en exceso y los disolventes se separan a vacío. El residuo se disuelve seguidamente en TFA/anisol como se describió anteriormente para separar el grupo protector p-metoxibencilo. El compuesto del título (compuesto n) se aísla mediante cromatografía rápida.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5 y sus sales farmacológicamente aceptables, en la cual:

R<sup>16</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno;

R<sup>6</sup> es un grupo nitro;

10 L es -CH<sub>2</sub>-

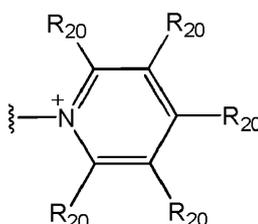
n es 1;

Z es S;

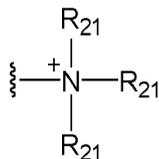
el grupo estirilo es de configuración E o Z, y preferentemente es E;

15 R<sup>1</sup> es un grupo funcional farmacológicamente aceptable que es un grupo imino funcionalizado o metileno funcionalizado y sus sales farmacológicamente aceptables; y

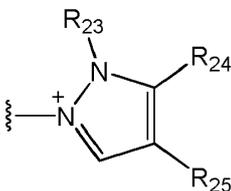
X es un grupo lábil orgánico o inorgánico seleccionado entre



20 en la que cada R<sub>20</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o dos R<sub>20</sub> contiguos, junto con los átomos a que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros que puede contener uno o más enlaces dobles o ser aromático;

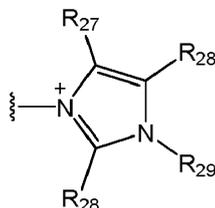


en la que cada R<sub>21</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o dos R<sub>21</sub> junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros;



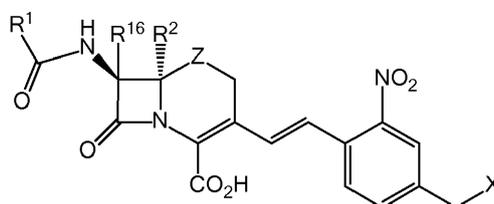
en la que  $R_{23}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_1-C_3$ ,  $R_{24}$  es hidrógeno, un alquilo  $C_1-C_3$ , un grupo  $-N(R_{31})_2$ , o un grupo  $-NH-CO-NHR_{31}$  y  $R_{25}$  es hidrógeno, un alquilo  $C_1-C_3$ , un grupo  $-N(R_{31})_2$ , o un grupo  $-NH-CO-NH-R_{31}$ , donde  $R_{31}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  o aminoalquilo  $C_1-C_3$ , o  $R_{24}$  y  $R_{25}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles o es aromático; y

5



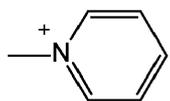
en que  $R_{27}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ , cada  $R_{28}$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$ , y  $R_{29}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_1-C_3$  o  $R_{27}$  con su  $R_{28}$  o  $R_{29}$  contiguo con uno de los  $R_{28}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-6 miembros; en que opcionalmente  $R_{27}$  es hidrógeno; o

10 un compuesto de fórmula



en la cual:

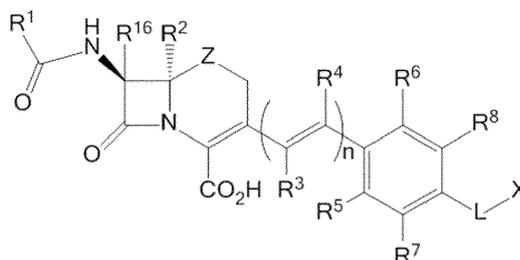
X es halógeno o



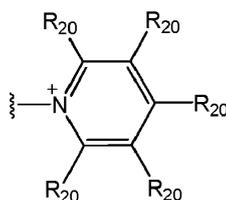
15 y

$R^1$  es un grupo funcional farmacológicamente aceptable que es un grupo imino funcionalizado o metileno funcionalizado y sus sales farmacológicamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula



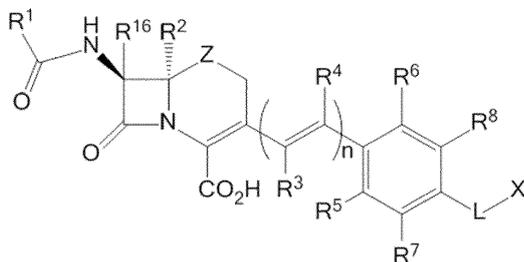
20 en la que X es



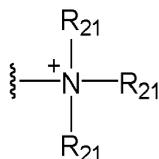
en que cada  $R_{20}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  o dos  $R_{20}$  contiguos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros que puede contener

uno o más enlaces dobles o ser aromático.

3. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula:



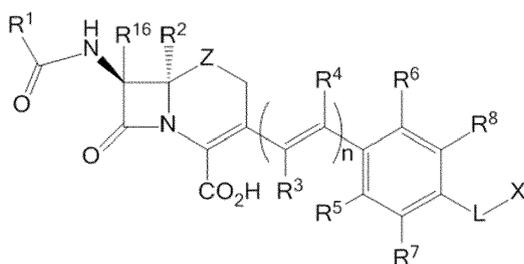
en la que X es



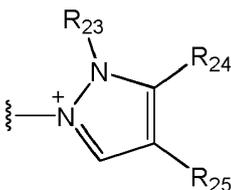
5

en que cada R<sub>21</sub> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o dos R<sub>21</sub> junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros.

4. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula:



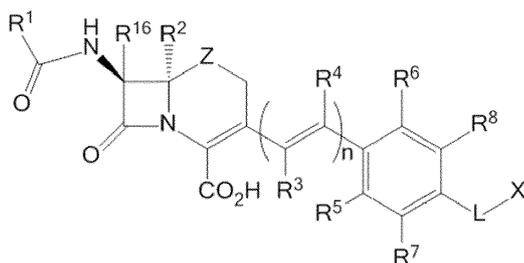
10 en la que X es



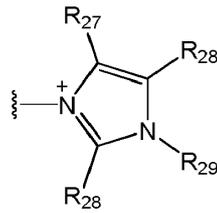
en la que R<sub>23</sub> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>24</sub> es hidrógeno, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo -N(R<sub>31</sub>)<sub>2</sub>, o un grupo -NH-CO-NHR<sub>31</sub> y R<sub>25</sub> es hidrógeno, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo -N(R<sub>31</sub>)<sub>2</sub>, o un grupo -NH-CO-NH-R<sub>31</sub>, en que R<sub>31</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos enlaces dobles o es aromático.

15

5. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula:

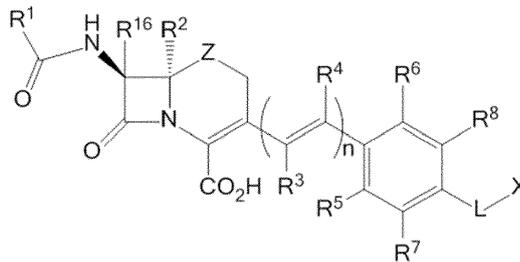


en la que X es

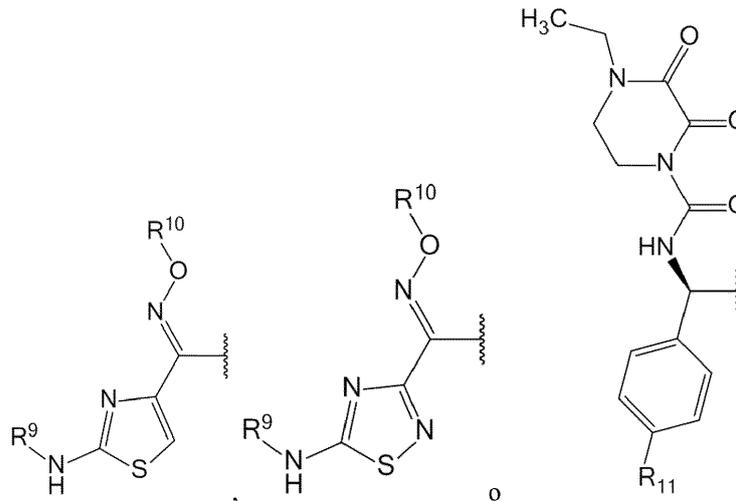


en que  $R_{27}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ , cada  $R_{28}$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$ , y  $R_{29}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_1-C_3$  o  $R_{27}$  que es contiguo a  $R_{28}$  o  $R_{29}$  con uno de  $R_{28}$  junto con los átomos a que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-6 miembros; en que opcionalmente  $R_{27}$  es hidrógeno.

5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, de fórmula:

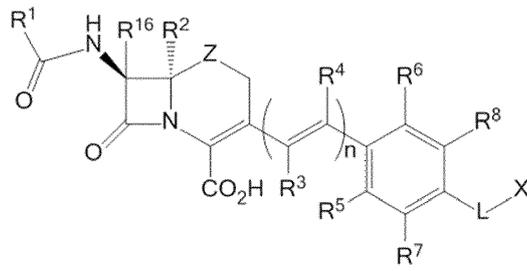


en la que  $R^1$  se selecciona entre

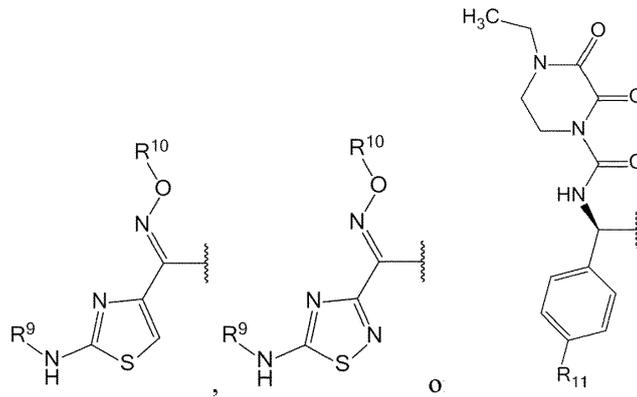


10 en que  $R^9$  es hidrógeno o fosfato,  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o ácido carboxílico  $C_1-C_6$  y  $R^{11}$  es hidrógeno o hidroxilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, de fórmula:

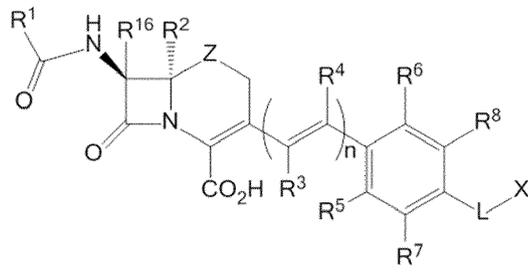


en la que  $R^1$  se selecciona entre



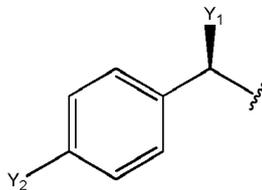
en que R<sup>9</sup> es hidrógeno, R<sup>10</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH y R<sup>11</sup> es hidroxilo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, de fórmula:



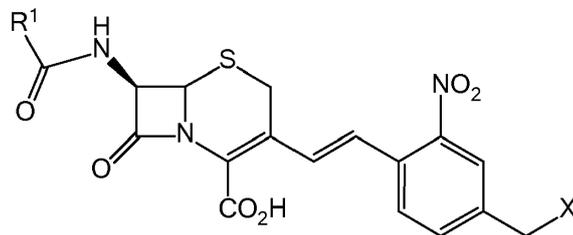
5

en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre bencilo o grupos de fórmula:



en que Y<sub>1</sub> es -NH<sub>2</sub> o -SO<sub>3</sub>H e Y<sub>2</sub> es H u OH.

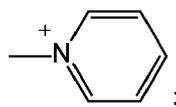
9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



10

en la cual:

X es un halógeno o

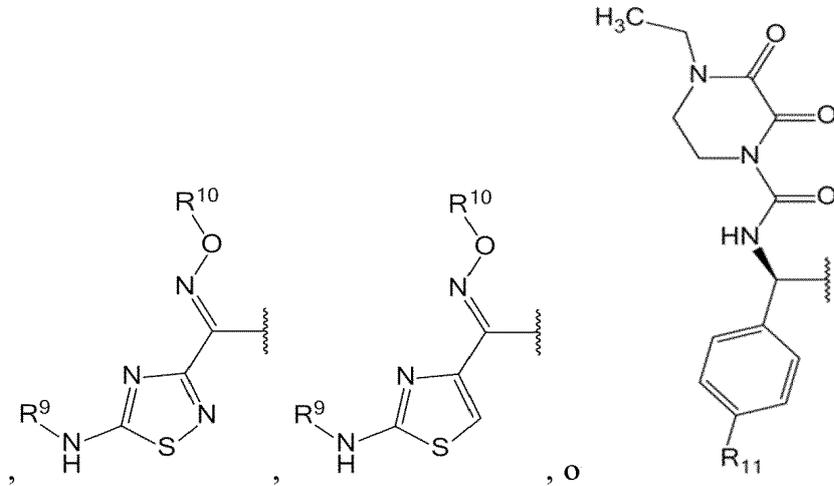


y

15 R<sup>1</sup> es un grupo funcional farmacológicamente aceptable que es un grupo imino funcionalizado o metileno funcional-

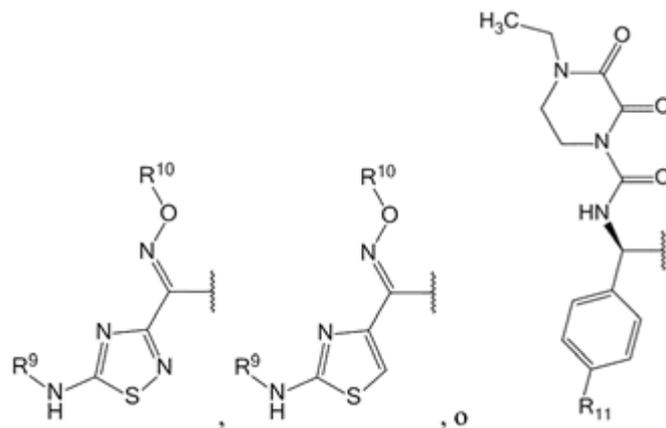
zado y sus sales farmacológicamente aceptables.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre



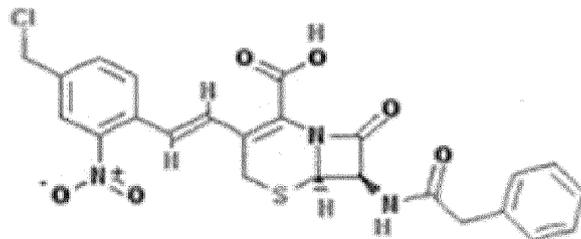
5 en que R<sup>9</sup> es hidrógeno o fosfato, R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ácido carboxílico C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sup>11</sup> es hidrógeno o hidroxilo.

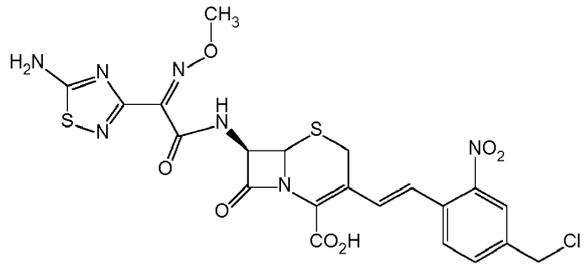
11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre



en que R<sup>9</sup> es hidrógeno, R<sup>10</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH y R<sup>11</sup> es hidroxilo.

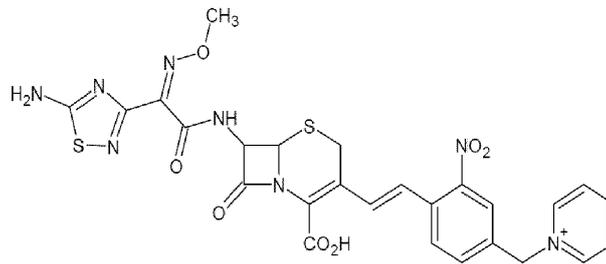
10 12. El compuesto de la reivindicación 1, que es:





o

una sal farmacéuticamente aceptable de



5

13. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

14. Uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para ser usados en un método de tratamiento de infecciones y trastornos relacionados, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 a un individuo que necesita tratamiento.

10

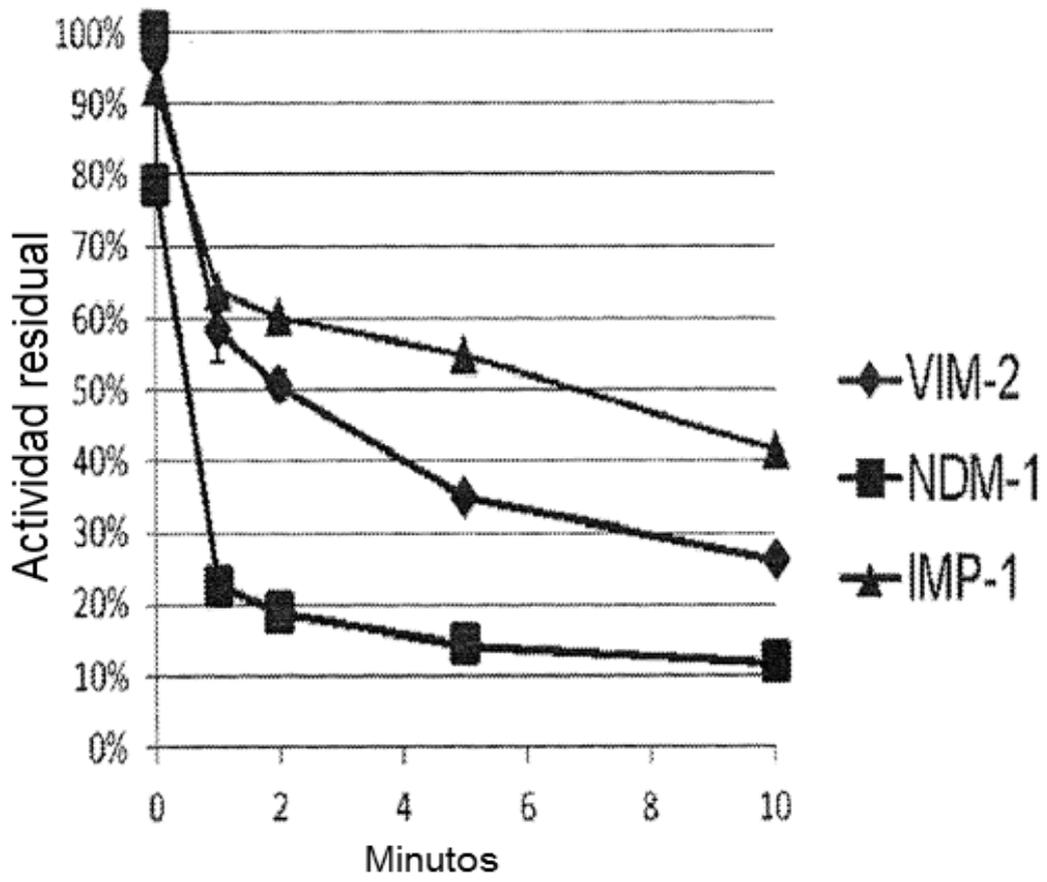


FIG. 1

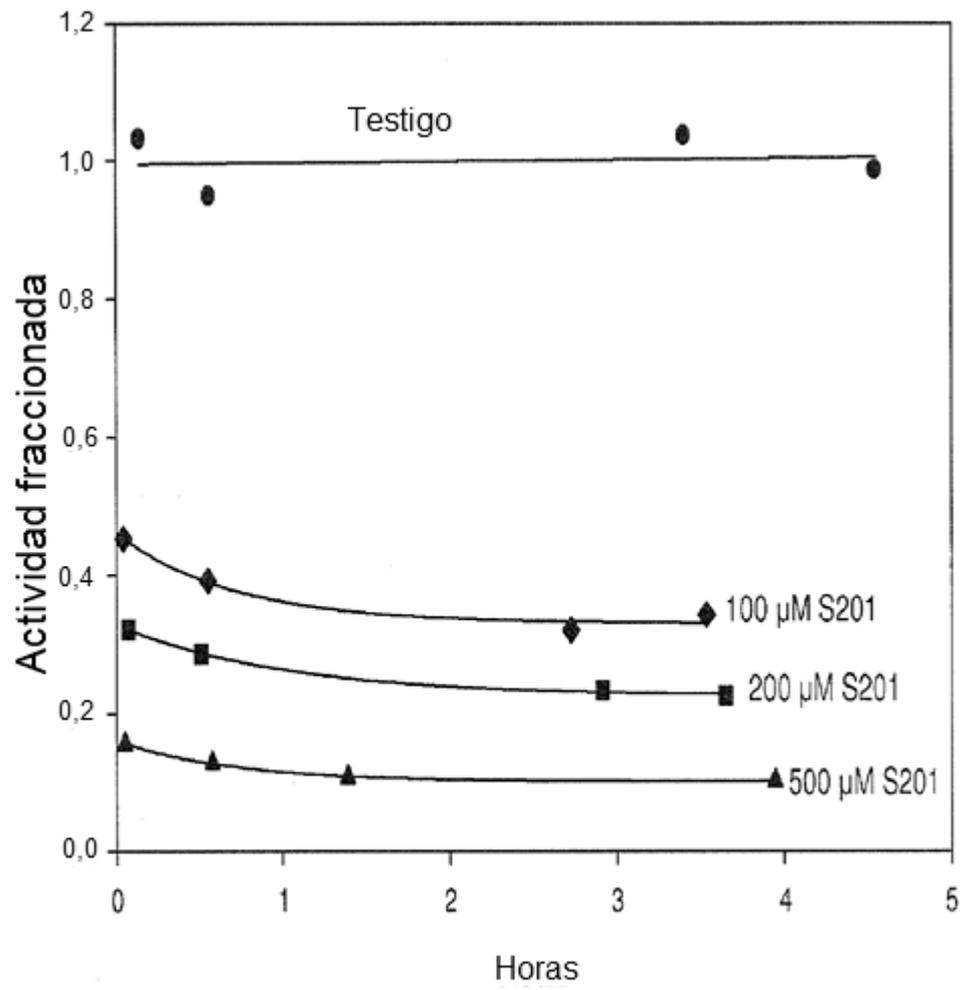


FIG. 2

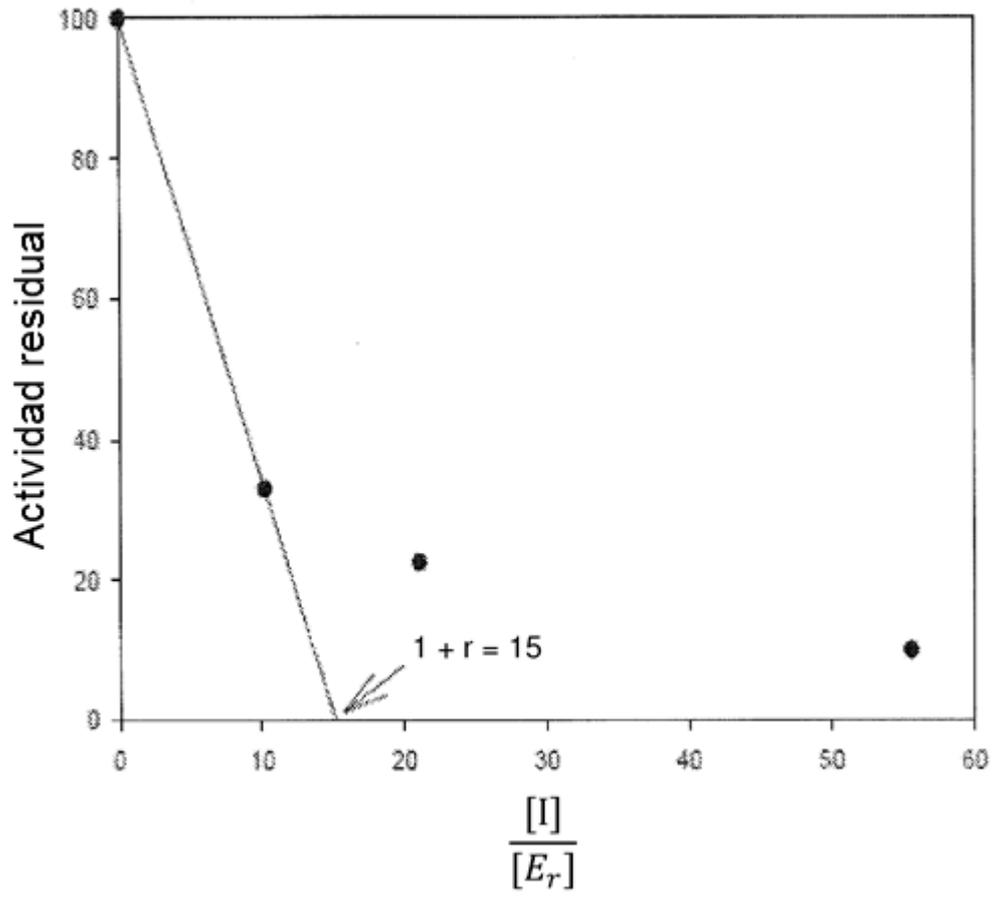


FIG. 3

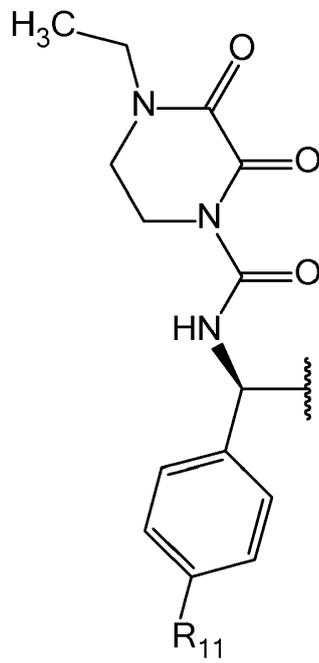
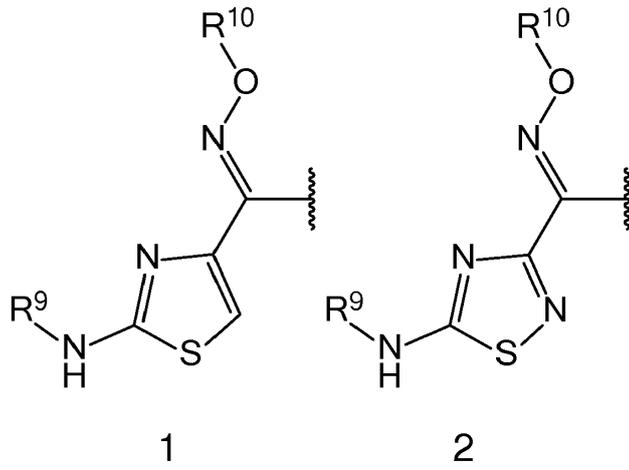


FIG. 4

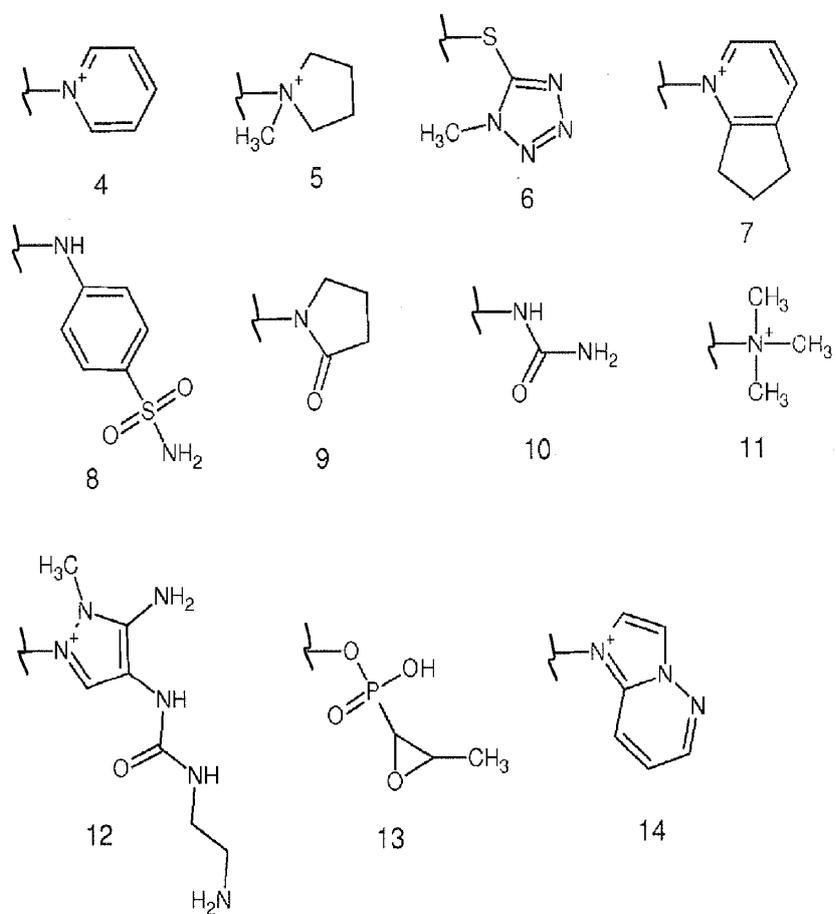
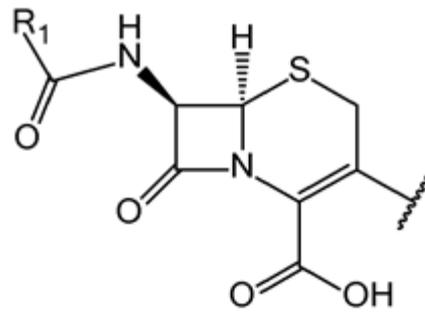
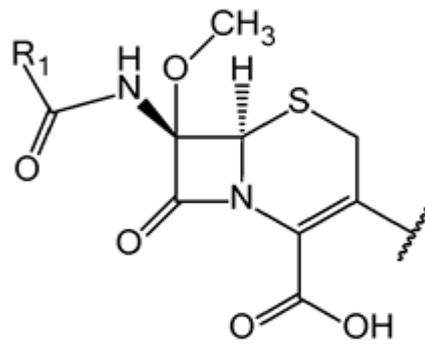


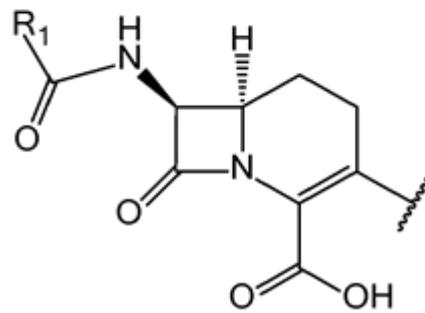
FIG. 5



Cefalosporina



Cefamicina



Carbacefem

FIG. 6