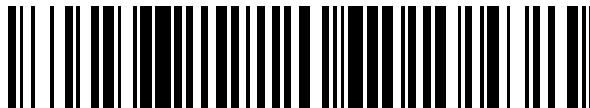


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 599**

51 Int. Cl.:

C07C 237/26 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2001 E 10182900 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2308832**

54 Título: **Compuestos de minociclina 9-sustituidos**

30 Prioridad:

07.07.2000 US 216659 P

13.03.2001 US 275621 P

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

25.02.2019

73 Titular/es:

TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE (50.0%)

Ballou Hall

Medford, MA 02155, US y

PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

NELSON, MARK L.;

FRECHETTE, ROGER;

VISKI, PETER;

ISMAIL, MOHAMED Y;

BOWSER, TODD;

DUMORNAY, JIMMY;

RENNIE, GLEN;

LIU, GUI;

KOZA, DARRELL;

SHEAHAN, PAUL;

STAPLETON, KAREN;

HAWKINS, PAUL;

BHATIA, BEENA;

VERMA, ATUL;

MCINTYRE, LAURA y

WARCHOL, TED

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 701 599 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de minociclina 9-sustituídos

Antecedentes de la invención

5 El desarrollo de los antibióticos de tetraciclina fue el resultado directo de un cribado sistemático de muestras de suelo recolectadas de muchas partes del mundo para evidencia de microorganismos capaces de producir composiciones bactericidas y/o bacteriostáticas. El primero de estos nuevos compuestos se introdujo en 1948 con el nombre de clortetraciclina. Dos años más tarde, la oxitetraciclina estuvo disponible. La elucidación de la estructura química de estos compuestos confirmó su similitud y proporcionaron la base analítica para la producción de un tercer miembro de este grupo en 1952, tetraciclina. Una nueva familia de compuestos de tetraciclina, sin el grupo metilo unido al anillo presente en las tetraciclinas anteriores, se preparó en 1957 y se puso a disposición del público en 1967; y la minociclina estaba en uso en 1972.

15 Recientemente, los esfuerzos de investigación se han centrado en el desarrollo de nuevas composiciones de antibióticos de tetraciclina efectivas en diferentes condiciones terapéuticas y vías de administración. También se han investigado nuevos análogos de tetraciclina que pueden ser iguales o más efectivos que los compuestos de tetraciclina introducidos originalmente. Los ejemplos incluyen las Patentes de los Estados Unidos Nos. 2,980,584; 2,990,331; 3,062,717; 3,165,531; 3,454,697; 3,557,280; 3,674,859; 3,957,980; 4,018,889; 4,024,272; y 4,126,680. Estas patentes son representativas de la gama de composiciones de tetraciclinas y análogos de tetraciclina farmacéuticamente activas.

20 Históricamente, poco después de su desarrollo e introducción inicial, se encontró que las tetraciclinas son altamente farmacológicamente eficaces contra las rickettsias; una serie de bacterias grampositivas y gramnegativas; y los agentes responsables de linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión y psitacosis. Por lo tanto, las tetraciclinas se convirtieron conocidos como antibióticos de "amplio espectro". Con el posterior establecimiento de su actividad antimicrobiana in vitro, su eficacia en infecciones experimentales y propiedades farmacológicas, las tetraciclinas como clase se convirtieron rápidamente usado con fines terapéuticos. Sin embargo, este uso generalizado de tetraciclinas tanto para enfermedades mayores como menores, y las enfermedades derivaron directamente en la aparición de resistencia a estos antibióticos incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles, tanto comensales como patógenas (por ejemplo, neumococos y Salmonella). El aumento de organismos resistentes a la tetraciclina ha dado lugar a una disminución general en el uso de tetraciclinas y composiciones análogas a la tetraciclina como antibióticos de elección.

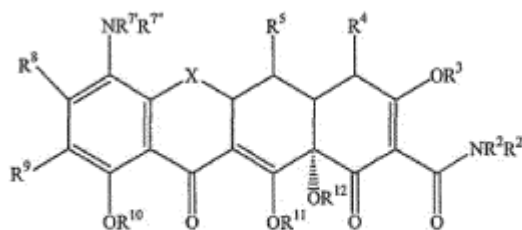
30 El documento EP 0 536 515 se refiere a compuestos de 7-sustituído-9-(sustituído amino)-6-demetil-6-deoxitetraciclina que tienen actividad contra un amplio espectro de organismos, incluidos organismos que son resistentes a las tetraciclinas. También se describen intermedios y métodos para elaborar estos compuestos.

El documento FR 2208885 se refiere a derivados de tetraciclina.

Resumen de la invención

35 La invención proporciona compuestos de minociclina como en las reivindicaciones adjuntas.

La descripción se refiere, al menos en parte, a compuestos de minociclina de fórmula I:



(I)

en la que:

X es $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y})$, CR^6R^6 , S, NR^6 , u O;

40 R^2 , R^4 , R^4 , R^7 y $\text{R}^{7''}$ son cada uno hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, heteroaromático o una unidad estructural de profármaco;

R⁴ es NR⁴R^{4'}, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, hidroxilo, halógeno, o hidrógeno;

R², R³, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno hidrógeno o una unidad estructural de profármaco;

R⁵ es hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanilo, aroilo, alcaroilo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carbonilo, o aril carbonilo;

- 5 R⁶ y R^{6'} son independientemente hidrógeno, metileno, ausente, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

R⁹ es nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, arilalquenilo, arilalquinilo, tionitroso, o -(CH₂)₀₋₃NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a};

Z es CR^{9d}R^{9e}, S, NR^{9b} u O;

- 10 Z' es NR^{9f}, O o S;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} y R^{9f} son cada uno independientemente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo,

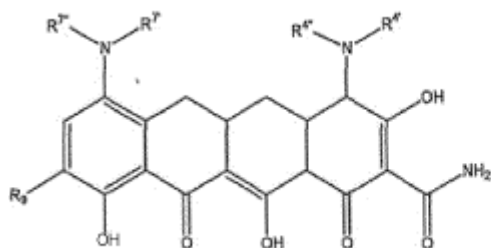
alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, heteroaromático o una unidad estructural de profármaco;

- 15 R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

R¹³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

- 20 Y' e Y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrilo, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo, y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Esta divulgación se refiere también, al menos en parte, a compuestos de minociclina 9-sustituidos de la fórmula (II):



(II)

en la que:

R^{4'}, R^{4''}, R^{7'} y R^{7''} son cada uno alquilo y

- 25 R⁹ un grupo piridiletinilo; un grupo alquenilcarbamato; un grupo de halo; un grupo alquilacrilato; un grupo naftilo; un grupo haloacetilo; un grupo alquil carbamato; un grupo ciclopentilo o ciclopentenilo; un grupo benzofuranilo; un grupo fenilpropiononeamino; un grupo tosilamino; un grupo metoxipiridilo; un grupo alquenoamino; un grupo N-t-butilo; un grupo t-butilamida; un grupo hidroxibutilamino; un grupo hidroxipropilamino; un grupo fenilo; un grupo nitrofenilo; un grupo nitrofenilalquinilo; un grupo aminofenilo; un grupo alcoxifenilo; un grupo halofenilurea; un grupo cianofenilo; un grupo carboxifenilo; un grupo acilfenilo; un grupo alquilfenilo; un grupo halofenilo; un grupo alcoxifenilo; un grupo carboxialquilfenilo; un grupo fenilalquinilo; un grupo alquinilo; un grupo alquilgliciniléster; un grupo de estireno; un grupo tiofeno; y un grupo alquilaminofosfo; y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

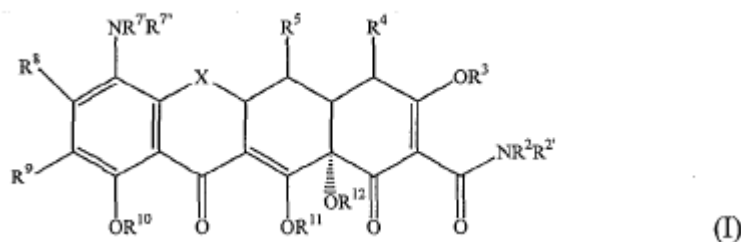
- 35 La invención también proporciona compuestos de minociclina de la invención para uso en terapia. La invención también se refiere a los compuestos de minociclina de la invención para uso en métodos para tratar sujetos que padecen estados que se pueden tratar usando los compuestos de minociclina de la invención.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de minociclina de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere al uso de un compuesto de minociclina de la invención para la fabricación de un medicamento, por ejemplo, un medicamento para el tratamiento de un estado sensible a tetraciclina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere, al menos en parte, a nuevos compuestos de minociclina 9-sustituidos. Estos compuestos de minociclina se pueden usar para tratar numerosos estados sensibles a los compuestos de tetraciclina, tales como infecciones bacterianas y neoplasias, así como otras aplicaciones conocidas para compuestos de minociclina y tetraciclina en general, tales como el bloqueo de la salida de tetraciclina y la modulación de la expresión génica.

La invención se refiere, al menos en parte, a compuestos de minociclina de fórmula I:



en la que:

10 X es $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}'\text{Y})$, CR^6R^6 , S, NR^6 , u O;

R^2 , R^4 , $\text{R}^{4'}$, R^7 y $\text{R}^{7'}$ son cada uno hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, heteroaromático o una unidad estructural de profármaco;

R^4 es $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, hidroxilo, halógeno, o hidrógeno;

R^2 , R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno o una unidad estructural de profármaco;

15 R^5 es hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanilo, aroilo, alcaroilo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carboniloxi, o aril carboniloxi;

R^6 y $\text{R}^{6'}$ son independientemente hidrógeno, metileno, ausente, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

20 R^9 es nitro, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, arilalquenoilo, arilalquinilo, tionitroso, o $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{9c}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$;

Z es $\text{CR}^{9d}\text{R}^{9e}$, S, NR^{9b} u O;

Z' es NR^{9f} , O o S;

25 R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} son cada uno independientemente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, heteroaromático o una unidad estructural de profármaco;

R^8 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

30 Y' e Y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrilo, amino, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo, y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 El término compuestos de minociclina se refiere a los compuestos de fórmula (I) anterior. En una realización, el término los compuestos de minociclina incluyen compuestos en los que X es CR^6R^6 ; R^2 , R^2 , R^5 , R^6 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son cada uno hidrógeno; R^4 es $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$; y R^4 , $\text{R}^{4'}$, R^7 , y $\text{R}^{7'}$ son cada uno alquilo inferior, por ejemplo, metilo.

Los ejemplos de R^9 incluyen grupos arilo sustituidos y no sustituidos. Los grupos arilo incluyen heteroarilo sustituidos y no sustituidos (por ejemplo, furanilo, imidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodioxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, metilendioxifenilo, indolilo, tienilo, pirimidilo,

pirazinilo, purinilo, pirazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, naftiridinilo, tiazolilo, isotiazolilo, o deazapurinilo), fenilo sustituido o no sustituido, y grupos con más de un anillo aromático, tal como el naftilo.

5 Los ejemplos de sustituyentes de R⁹ incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alqueno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, aralquilo, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amido, imino, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, ariltio, tiocarboxilato, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.

10 En una realización adicional, el grupo arilo R⁹ está sustituido con uno o más sustituyentes tales como, por ejemplo, carboxilato, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, ciano, amino, halógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, amido, alquilcarbonilo, o nitro.

15 En otra realización, R⁹ es alquino sustituido o no sustituido. El grupo alquino R⁹ puede estar sustituido con un grupo arilo sustituido o no sustituido, tal como, por ejemplo, fenilo. Los sustituyentes viables para grupo fenilo sustituido incluyen, por ejemplo, aquellos enumerados anteriormente, para el grupo arilo R⁹. Adicionalmente, el grupo R⁹ alquino sustituido puede estar sustituido con un heteroarilo (por ejemplo, piridinilo), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,), alqueno (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo,), carboxilato, sililo (por ejemplo, alquilsililo, por ejemplo, trimetilsililo), aralquilo o un grupo alquiloxicarbonilo.

20 Cada uno de estos grupos también puede estar además sustituido, con sustituyentes tales como alquilo, alqueno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aminoalquilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, aralquilo, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amido, imino, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, ariltio, tiocarboxilato, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.

25 En una realización adicional, el grupo R⁹ alquino se sustituye sustituido con un grupo aminoalquilo. El grupo aminoalquilo. Entonces también puede estar sustituido con, por ejemplo, un grupo alquilo, alqueno, alquino, acilo, carbonilo o alquilsulfona.

30 En otra realización adicional, el grupo R⁹ alquino está sustituido con un grupo cicloalqueno, tal como, por ejemplo, ciclohexano.

35 En otra realización, R⁹ es alquilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, por ejemplo, grupos alquilo de cadena lineal, ramificada y cíclica. Por ejemplo, los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo. Los grupos alquilo cíclicos incluyen grupos con uno o más anillos, tales como, por ejemplo; ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano, cicloheptano. En una realización, el grupo alquilo R⁹ es 2-ciclohexilmetilo.

40 Ejemplos de sustituyentes de grupos alquilo incluyen, por ejemplo, halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, .), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, perfluorometoxi, perclorometoxi, .), alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, carboxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amido, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfino, alqueno, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, alqueno, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.

45 En otra realización, el compuesto de minociclina de la invención es un compuesto en el que R⁹ es NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}, -CH₂NR^{9c}C(=Z')^{9a}, - (CH₂)₂NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}, o -(CH₂)₃NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}. En ciertas realizaciones, R⁹ es -NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a} o -CH₂NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}. Ejemplos de R^{9c} incluyen hidrógeno. Z' puede ser, por ejemplo, S, NH, u O. Ejemplos de Z incluyen NR^{9b} (por ejemplo, cuando R^{9b} es hidrógeno, alquilo), O o S.

50 Los ejemplos de grupos R^{9a} incluyen grupos arilo tales como fenilo sustituido y no sustituido. Ejemplos de sustituyentes viables de los grupos arilo R^{9a} incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, perfluorometilo, percloroetilo, .), alqueno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, .), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, perfluorometoxi, perclorometoxi, .), alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amido, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, acetilo, alquilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, aril y heteroarilo.

55

En ciertas realizaciones, al menos uno de los sustituyentes del fenilo sustituido es nitro, alcoxi (por ejemplo, metoxi, metilenodioxi, perfluorometoxi) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo), acetilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo), o amino (por ejemplo, dialquilamino). En ciertas realizaciones, el grupo alcoxi es perhalogenado, por ejemplo, perfluorometoxi.

- 5 Ejemplos de grupos arilo R^{9a} incluyen, pero no se limitan a, fenilo no sustituido, *para*-nitrofenilo, *para*-metoxi fenilo, *para*-perfluorometoxi fenilo, *para*-acetil fenilo, 3, 5-metilenodioxiifenilo, 3,5-diperfluorometil fenilo, *para*-bromo fenilo, *para*-cloro fenilo, y *para*-fluoro fenilo.

- 10 Otros ejemplos de grupos R^{9a} arilo incluyen heterociclos sustituidos y no sustituidos (por ejemplo, furanilo, imidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodioxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, metilenodioxiifenilo, indolilo, tienilo, pirimidilo, pirazinilo, purinilo, pirazolilo, piperidinilo, oxazolilo, isooxazolilo, naftiridinilo, tiazolilo, isotiazolilo, o deazapurinilo) y grupos biarilo sustituidos y no sustituidos, tal como naftilo y fluoreno.

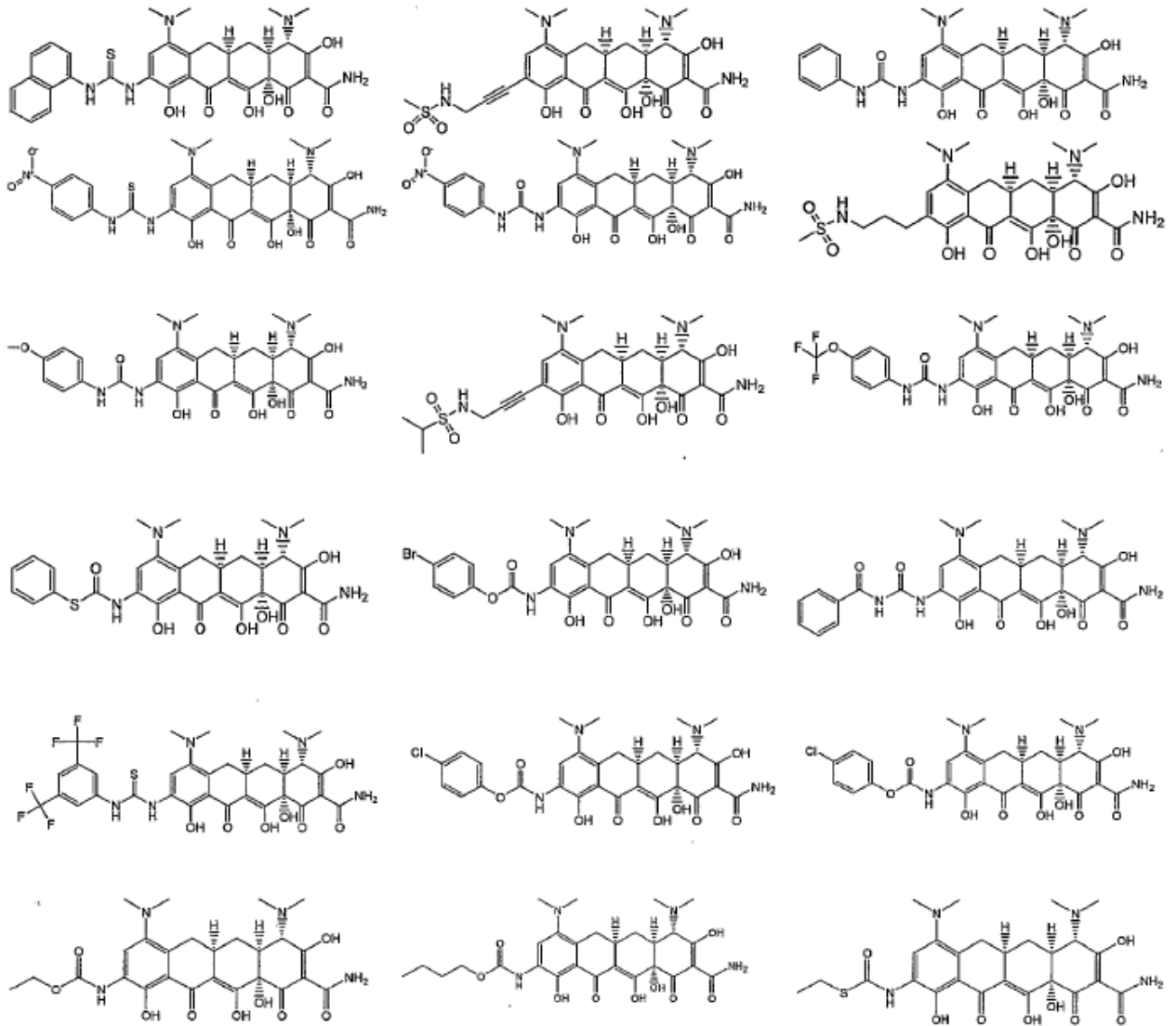
- 15 R^{9a} también puede estar alquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, etc. Los ejemplos de sustituyentes incluyen pero no se limitan a halógenos (por ejemplo, flúor, bromo, cloro, yodo, etc.), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.), alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, alquenilo, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.
- 20

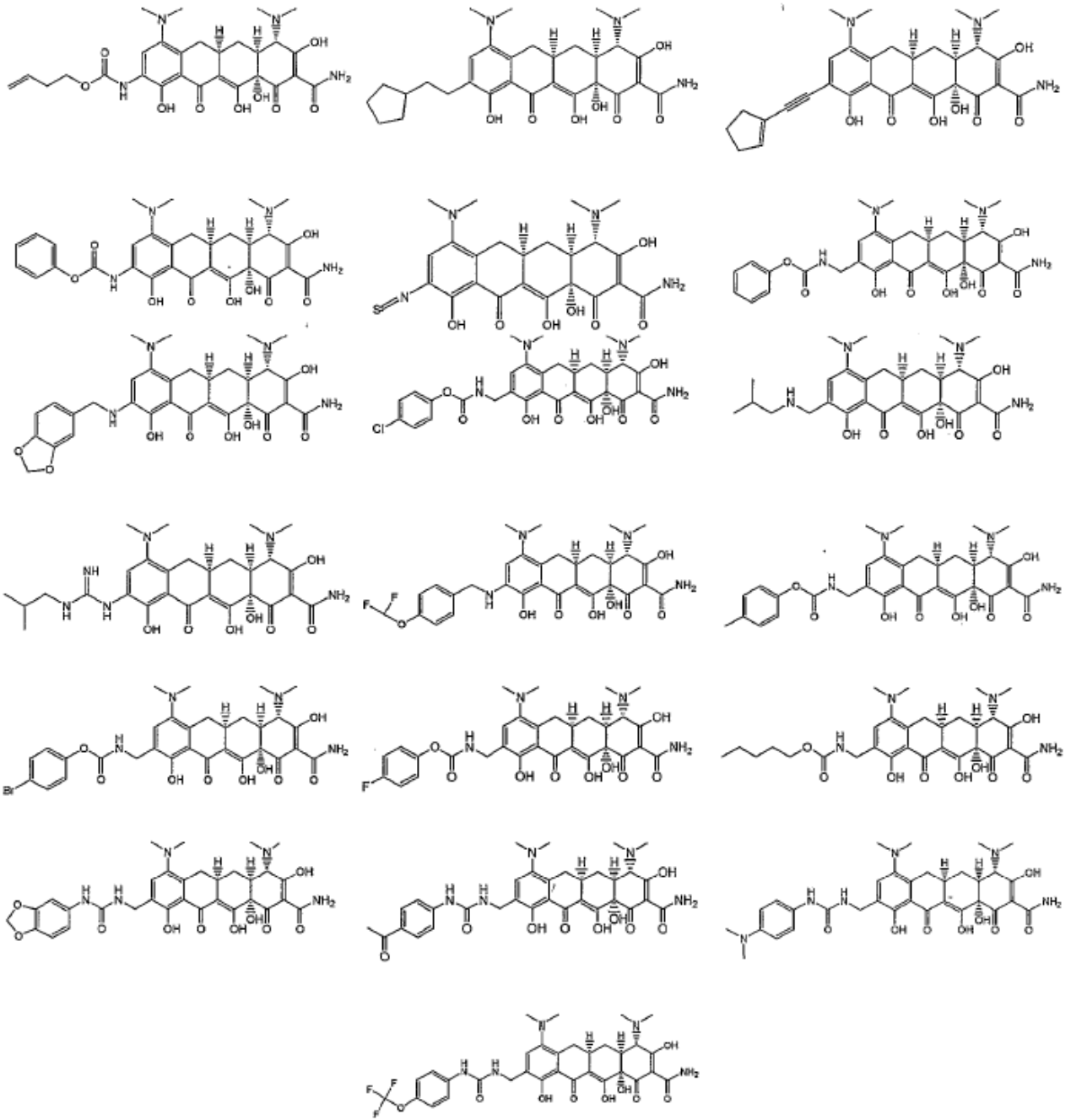
R^{9a} también puede ser alquenilo sustituido o no sustituido. Ejemplos de sustituyentes para los grupos alquenilo R^{9a} incluyen los enumerados anteriormente para los grupos alquilo R^{9a}. Los ejemplos de grupos alquenilo R^{9a} incluyen pent-1-enilo.

En una realización, Z' es NH, Z es NH, y R^{9a} es alquilo.

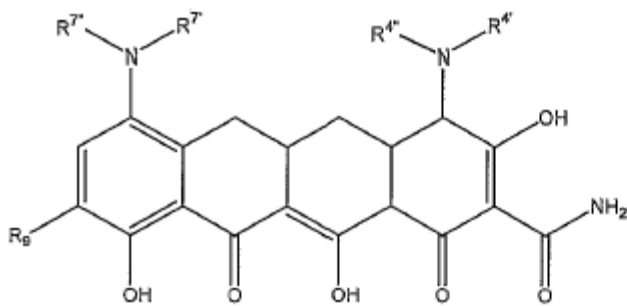
- 25 La invención se refiere también a compuestos en los que R⁹ es aminoalquilo (por ejemplo, aminometilo). Los grupos aminoalquilo R⁹ puede ser sustituidos adicionalmente. Los ejemplos de sustituyentes incluyen grupos arilo, tales como, por ejemplo, fenilo sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, metilenodioxiifenilo o *para*-perfluorometoxifenilo), o grupos heteraromáticos que permiten el compuesto de la invención para realizar su función prevista.

- 30 Ejemplos de compuestos de minociclina de la invención incluyen los enumerados en la tabla 1, así como los enumerados a continuación:





También se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Otro compuesto de la invención, se enumeran en la tabla 1. También se describen en este documento compuestos de minociclina 9-sustituidos de la fórmula:



(II)

en la que:

R⁴, R^{4'}, R⁷, y R^{7'} son cada uno alquilo; y

5 R⁹ es un grupo piridiletinilo; un grupo alquenilcarbamato; un grupo de halo; un grupo alquilacrilato; un grupo naftilurea; un grupo haloacetilo; un grupo alquil carbamato; un grupo ciclopentilo o ciclopentenilo; un grupo benzofuranilo; un grupo fenilpropiononeamino; un grupo tosilamino; un grupo metoxipiridilo; un grupo alquenoamino; un grupo N-t-butilo; un grupo t-butilamida; un grupo hidroxibutilamino; un grupo hidroxipropilamino; un grupo fenilo; un grupo nitrofenilo; un grupo alquinilo nitrofenilo; un grupo aminofenilo; un grupo halofenilurea; un grupo alcoxifenilo; un grupo cianofenilo; un grupo carboxifenilo; un grupo acilfenilo; un grupo alquilfenilo; un grupo halofenilo; un grupo alcoxifenilo; un grupo carboxialquilfenilo; un grupo fenilalquinilo; un grupo alquinilo; un grupo alquilgliciniléster; un grupo de estireno; un grupo tiofeno; un grupo alquilaminofosfo; y las sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "compuesto de minociclina 9-sustituido" incluye compuestos de minociclina con un sustituyente en la posición 9. En otra realización, el compuesto es un derivado de la minociclina.

15 En una realización, R⁹ es un grupo alquenilcarbamato. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-isopropenil carbamato minociclina.

En una realización, R⁹ es un grupo piridiletinilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluye 9- (2-piridiletinil) minociclina.

En una realización, R⁹ es un grupo halo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9- yodo minociclina.

20 En una realización, R⁹ es un grupo de alquilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-butilacrilato minociclina.

En una realización, R⁹ es un grupo naftilurea. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-naftilo minociclina urea.

25 En una realización, R⁹ es un grupo haloacetilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-cloroacetil minociclina urea.

En una realización, R⁹ es un grupo alquil carbamato. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-neopentil minociclina carbamato.

En una realización, R⁹ es un grupo ciclopentilo o ciclopentenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-ciclopenteno minociclina.

30 En una realización, R⁹ es un grupo benzofuranilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁵ incluyen 9-benzofuranilo minociclina.

En una realización, R⁹ es un grupo fenilpropiononeamino. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(fenilpropiononeamino) minociclina.

35 En una realización, R⁹ es un grupo tosilamino. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-tosilamino minociclina.

En una realización, R⁹ es un grupo metoxipiridilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁵ incluyen 9-(2-metoxi-3-piridil) minociclina.

En una realización, R⁵ es un grupo alquenoamino. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(N-2'-hidroxidecil-9'-eno-amino) minociclina.

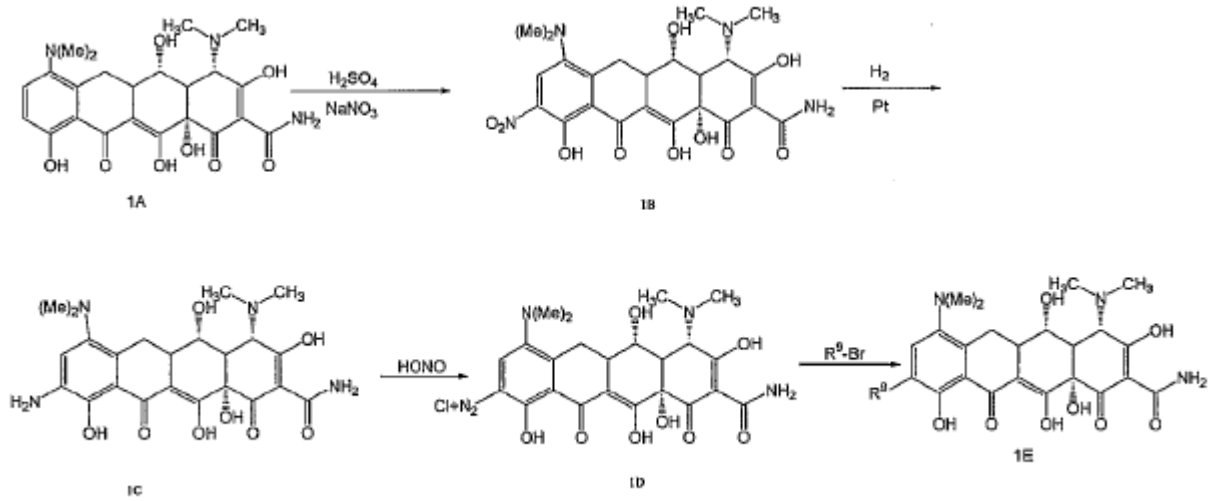
40 En una realización, R⁹ es un grupo N-t-butilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen N-t-butil-minociclina HCl.

En una realización, R⁹ es un grupo t-butilamida. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-BOC-NH minociclina.

45 En una realización, R⁹ es un grupo hidroxibutilamino. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(N-2'-hidroxibutilamino) minociclina.

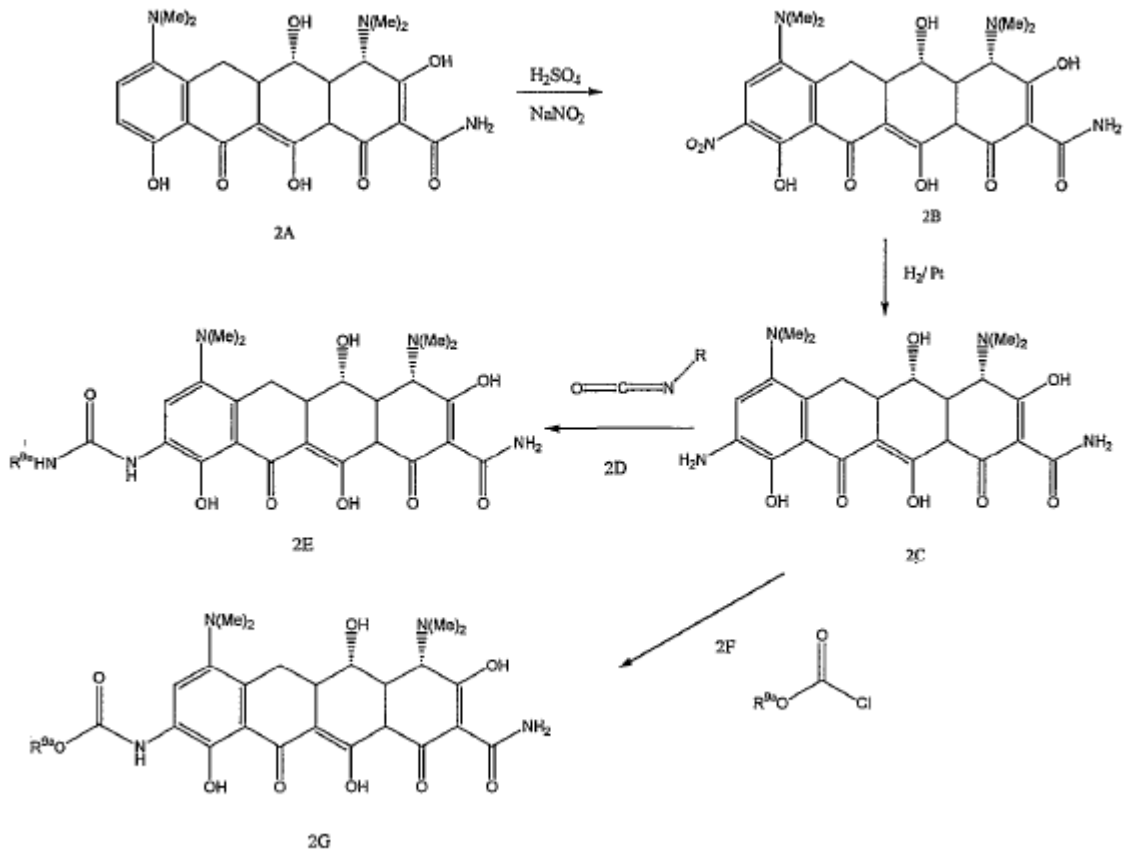
- En una realización, R⁹ es un grupo hidroxipropilamino. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(N-3-cloro, 2-hidroxipropilamino) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo fenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-fenil minociclina HCl y 9-p-tolil minociclina.
- 5 En una realización, R⁹ es un grupo nitrofenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(3'-nitrofenil) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo nitrofenil alquínilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(4'-nitrofeniletinil) minociclina.
- 10 En una realización, R⁹ es un grupo aminofenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con sustituyente R⁹ incluyen 9-(3-aminofenil) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo halofenilurea. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(4-cloro,2-trifluorometilfenil) minociclina urea.
- En una realización, R⁹ es un grupo alcoxifenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(p-metoxifenil) minociclina, 9-(4'-metoxifenil) minociclina, y 9-(3,4-metilenodioxifenil) minociclina.
- 15 En una realización, R⁹ es un grupo cianofenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(4'-cianofenil) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo carboxialquilfenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(4'-carboxifenil) minociclina.
- 20 En una realización, R⁹ es un grupo acilfenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(3-formilfenil) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo alquilfenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(4'-t-butilfenil) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo halofenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(3-clorofenil) minociclina, 9-(2',4'-difluorofenil) minociclina, 9-(3,4-difluorofenil) minociclina, 9-(4'-clorofenil) minociclina, 9-(3,4-diclorofenil) minociclina, y 9-(4'-trifluorometilfenil) minociclina.
- 25 En una realización, R⁹ es un grupo alcoxifenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(3-etoxifenil) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo carboxialquilfenilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(4-carboximetilfenil) minociclina.
- 30 En una realización, R⁹ es un grupo fenilalquínilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(feniletinil) minociclina, 9-(3-hidroxifeniletinil) minociclina, 9-(p-toliletinil) minociclina, y 9-(p-metoxifeniletinil) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo alquínilo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-etinil minociclina, 9-(p-fluoroetinil) minociclina, 9-(trimetilsililetinil) minociclina, 9-(propionil) minociclina, 9-(ciclohexeniletinil) minociclina, y 9-(1-ciclohexil-1-hidroxietinil) minociclina.
- 35 En una realización, R⁹ es un grupo alquilglicinaetiléster. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-propilglicinaetiléster minociclina HCl, y 9-metilglicinaetiléster minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo estireno. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(estireno) minociclina, 9-(4'-fluoroestireno) minociclina.
- 40 En una realización, R⁹ es un grupo tiofeno. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(2-tiofeno) minociclina, y 9-(5'-cloro-2'-tiofeno) minociclina.
- En una realización, R⁹ es un grupo alquilaminofosfo. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina con este sustituyente R⁹ incluyen 9-(p-metoxifenilaminofosfo) minociclina, y 9-(fenilaminofosfo) minociclina.
- 45 Los compuestos de minociclina de esta invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos en los Esquemas 1-6.

Las minociclina 9-sustituidas se pueden sintetizar por el siguiente método general, que se muestra en el Esquema 1.



ESQUEMA 1

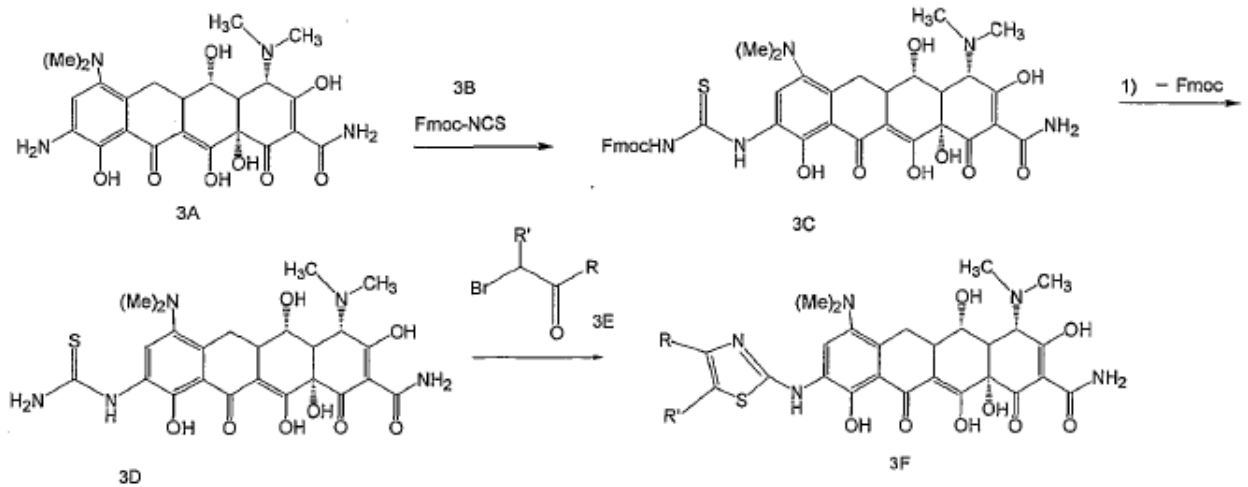
- 5 Generalmente, los compuestos de minociclina 9-sustituidos se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 2 mediante el tratamiento de minociclina (1A), con ácido sulfúrico y nitrato de sodio. El producto resultante es 9-nitro (1B) minociclina. El compuesto de nitro minociclina se trata luego con gas hidrógeno y un catalizador de platino para producir el compuesto de 9-amino minociclina, 1C. Para sintetizar 9 derivados, el compuesto de 9-amino minociclina se trata con HONO, para producir la sal de diazonio (1D). Posteriormente la sal se puede tratar con numerosos compuestos que poseen un alqueno o grupo funcional de enlace π tal como alquenos, arilos, y alquínulos (por
- 10 ejemplo, R^9Br) produciendo el compuesto de minociclina 9-sustituido (1E).



ESQUEMA 2

Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de minociclina de la invención en la que R⁹ es un carbamato o un derivado de urea se puede sintetizar usando el siguiente protocolo. La minociclina (2A) se trata con NaNO₂ en condiciones ácidas formando 9-nitro minociclina (2B). Luego la 9-nitrominociclina (2B) se trata con gas H₂ y un catalizador de platino para formar el derivado de 9-amino minociclina (2C). Para formar el derivado de urea (2E), el isocianato (2D) se hace reaccionar con el derivado de 9-amino minociclina (2C). Para formar el carbamato (2G), el éster de cloruro de ácido apropiado (2F) se hace reaccionar con 2C.

5

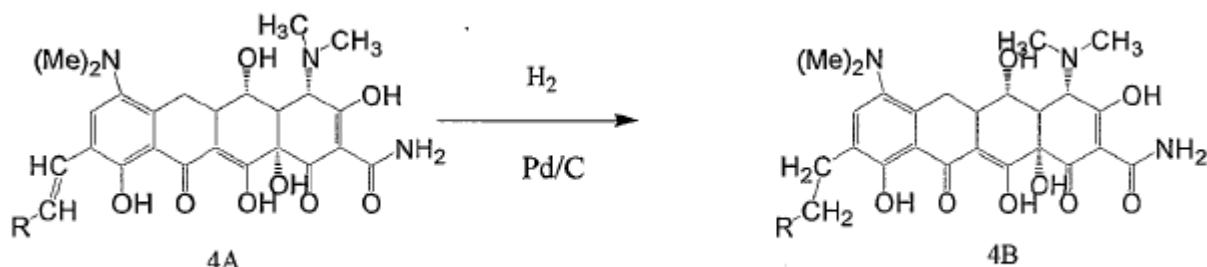


ESQUEMA 3

Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de minociclina de la invención, en el que R⁹ es un grupo amino sustituido heterocíclico (esto es tiazol) se puede sintetizar usando el protocolo anterior. La 9-amino minociclina (3A)

10

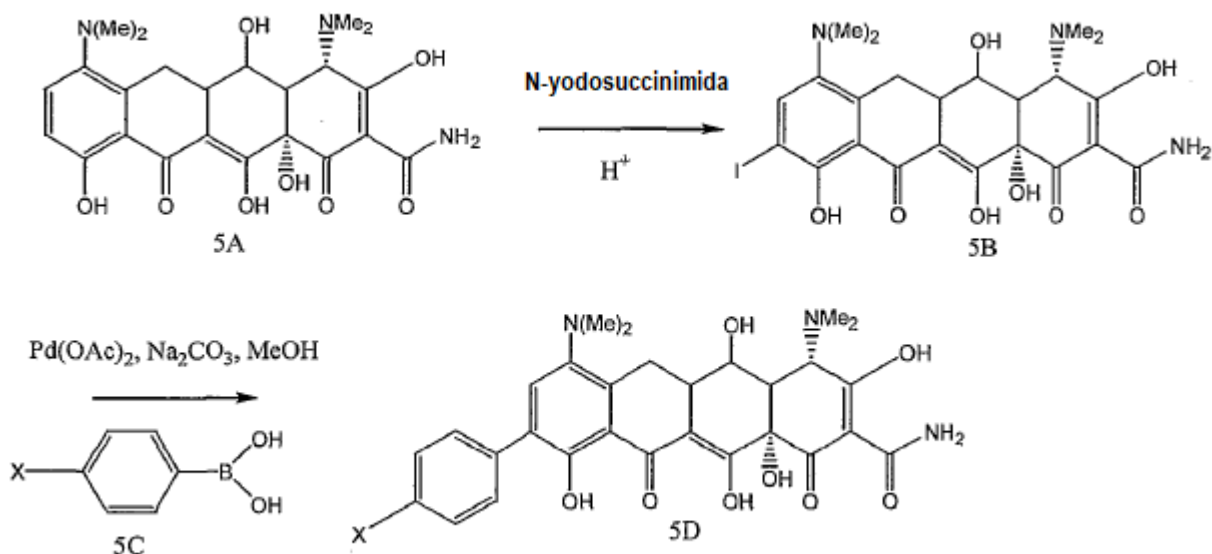
se hace reaccionar con Fmocisotiocianato (3B) para producir la tiourea protegida (3C). La tiourea protegida (3C) se desprotege entonces produciendo el compuesto de tetraciclina urea activa o tetraciclina tiourea (3D). La tetraciclina tiourea (3D) se hace reaccionar con una α -halocetona (3E) para producir una 9-amino minociclina sustituida con tiazol (3F).



ESQUEMA 4

5

Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de 9-alqueniilo minociclina (4A) puede ser hidrogenado para formar compuestos de minociclina 9-sustituidos con alquilo (4B). El esquema 4 representa la hidrogenación selectiva del doble enlace en la posición 9, con gas hidrógeno y un catalizador de paladio/carbono. De manera similar, las 9-alquinil minociclinas también se pueden hidrogenar para formar compuestos de 9-alquil minociclina.



ESQUEMA 5

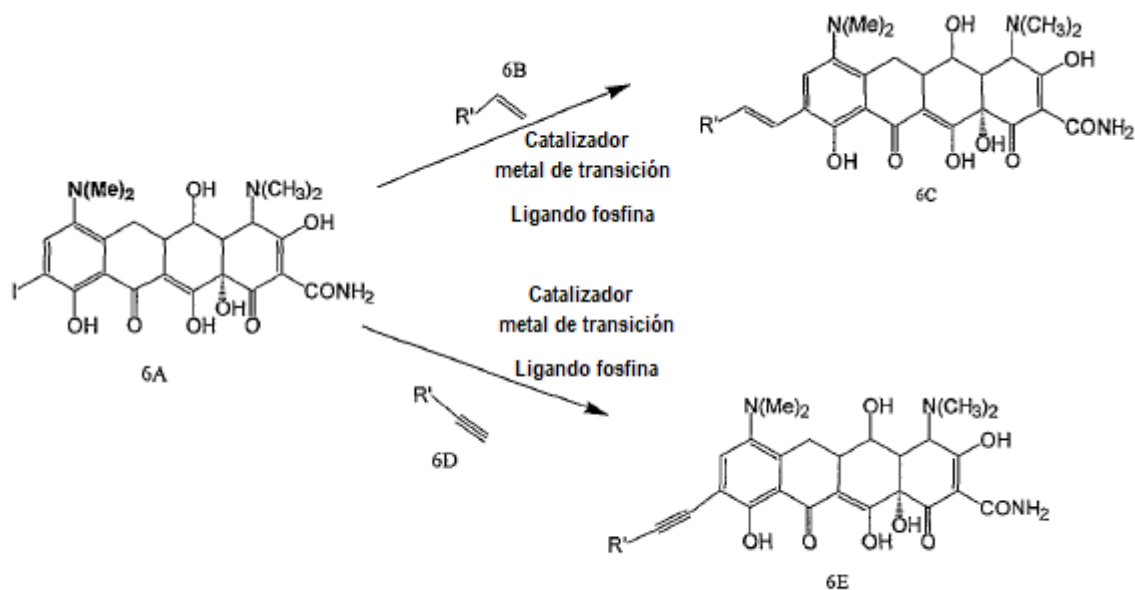
10

En el esquema 5, se muestra un esquema de síntesis general para la síntesis de derivados arilo en la posición 9 de un compuesto de minociclina. En el esquema 5, se muestra un acoplamiento de Suzuki de un ácido aril borónico con un compuesto de yodo minociclina. Un compuesto de yodo minociclina (5B) se puede sintetizar a partir de la sanciclina tratando la minociclina (5A) con al menos un equivalente N-yodosuccinimida (NIS) en condiciones ácidas. La reacción se detiene y la 9-yodo minociclina resultante (5B) luego se puede purificar usando técnicas estándar conocidas en la técnica. Para formar el derivado arilo, 9-yodo minociclina (5B) se trata con ácido borónico (5C) más carbonato de sodio acuoso y se cataliza con paladio. El producto (5D) se puede purificar mediante métodos conocidos en la técnica (tal como HPLC). Otros compuestos de 9-arilo minociclina se pueden sintetizar usando protocolos similares.

15

Los compuestos de minociclina 9-sustituidos de la invención también se pueden sintetizar usando acoplamientos cruzados de Stille. Los acoplamientos cruzados de Stille se pueden realizar usando un reactivo de estaño apropiado (por ejemplo, R-SnBu₃) y un compuesto de tetraciclina halogenada, (por ejemplo, 9-iodominociclina). El reactivo de estaño y el compuesto de yodominociclina se pueden tratar con un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₂Cl₂ o Pd(AsPh₃)₂Cl₂) y, opcionalmente, con una sal de cobre adicional, por ejemplo, CuI. El compuesto resultante se puede purificar luego usando técnicas conocidas en la técnica.

25



ESQUEMA 6

Los compuestos de la invención también se pueden sintetizar usando reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Heck. Como se muestra en el Esquema 6, se pueden realizar acoplamientos cruzados de tipo Heck usando un compuesto de tetraciclina halogenado (por ejemplo, 9-yodominociclina, 6A), un alqueno reactivo (6B) o alquino (6D), y un paladio apropiado u otro catalizador de metal de transición. El compuesto de minociclina 9-sustituido (6C) o alquinilo 9-sustituido (6E) resultante se puede purificar luego usando técnicas conocidas en la técnica.

El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), los grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, tert-butilo, isobutilo, etc.), grupos cicloalquilo (alíclicos) (ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituido con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. El término alquilo incluye además grupos alquilo, que pueden incluir además átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto del hidrocarburo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C_1 - C_6 para cadena lineal, C_3 - C_6 para cadena ramificada), y más preferiblemente 4 o menos. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura de anillo. El término C_1 - C_6 incluye grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Por otra parte, el término alquilo incluye tanto "alquilos no sustituidos" y "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto del hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Los cicloalquilos se pueden sustituir adicionalmente, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Una unidad estructural "alquilarilo" o un "arilalquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetil (bencil)). El término "alquil" también incluye las cadenas laterales de aminoácidos naturales y no naturales.

El término "arilo" incluye grupos, incluidos grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilenodioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también se pueden denominar "heterociclos arilo", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes que se describen anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo,

arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también se pueden fusionar o formar un puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término "alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace.

10 Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etilenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (alicíclicos) (ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquenilo incluye además grupos alquenilo que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto del hidrocarburo. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de 15 cadena lineal o ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener de 3 a 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura de anillo. El término C₂-C₆ incluye grupos alquenilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono

20 Por otra parte, el término alquenilo incluye tanto "alquenos no sustituidos" como "alquenos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, 25 dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática .

30 El término "alquino" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace.

Por ejemplo, el término "alquino" incluye grupos alquino de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc.), grupos alquino de cadena ramificada y grupos alquino sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquino incluye además grupos alquino que incluyen átomos 35 de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. En ciertas realizaciones, un grupo alquino de cadena lineal o cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término C₂-C₆ incluye grupos alquino que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

40 Por otra parte, el término alquino incluye tanto "alquinos no sustituidos" como "alquinos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquino que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, 45 dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática .

50 A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, "alquilo inferior" como se usa en este documento significa un grupo alquilo, como se definió anteriormente, pero que tiene de uno a cinco átomos de carbono en su estructura principal. El "alquenilo inferior" y el "alquino inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, 2-5 átomos de carbono.

El término "acilo" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen el radical acilo (CH₃CO-) o un grupo carbonilo. El término "acilo sustituido" incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquino, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino 55 (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo

alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática .

5 El término "acilamino" incluye unidades estructurales en las que una unidad estructural acilo está unida a un grupo amino. Por ejemplo, el término grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término "arilo" incluye compuestos y unidades estructurales con una unidad estructural arilo o heteroaromático unida a un grupo carbonilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxilo, etc.

10 Los términos "alcoialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoialquilo" incluyen grupos alquilo, tal como se describió anteriormente, que incluyen además átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo, por ejemplo, átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

15 El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógenos incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, etc.

25 El término "amina" o "amino" incluye compuestos en los que un átomo de nitrógeno está unido covalentemente a al menos un carbono o heteroátomo. El término "alquilamino" incluye grupos y los compuestos en el que el nitrógeno está unido a al menos un grupo alquilo adicional. El término "dialquil amino" incluye grupos en los que el átomo de nitrógeno está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. El término "arilamino" y "diarilamino" incluyen grupos en los que el nitrógeno se une a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupo alquilo y al menos a un grupo arilo. El término "alcaminioalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido a un átomo de nitrógeno que también se une a un grupo alquilo.

35 El término "amida" o "aminocarbonilo" incluye compuestos o unidades estructurales que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo o un tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcaminocarbonilo" o "alquilaminocarbonilo", que incluyen grupos alquilo, alquilenilo, arilo o alquinilo unidos a un grupo amino unido a un grupo carbonilo. Incluye grupos arilaminocarbonilo que incluyen unidades estructurales arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarbonilo," "alquenilaminocarbonilo," "alquiniloaminocarbonilo," "arilaminocarbonilo," "alquilcarbonilamino," "alquenilcarbonilamino," "alquinilocarbonilamino," y "arilcarbonilamino" se incluyen en el término "amida". Las amidas también incluyen grupos urea (aminocarbonilamino) y carbamatos (oxicarbonilamino).

40 El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de unidades estructurales que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre.

45 El término "éter" incluye compuestos o unidades estructurales que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono diferentes átomos o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoialquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno que está unido covalentemente unido a otro grupo alquilo.

50 El término "éster" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxycarboxi tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo son como se definen anteriormente.

55 El término "tioéter" incluye compuestos y unidades estructurales que contienen un átomo de azufre unido a dos diferentes carbonos o heteroátomos. Los ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a, los alcioalquilos, alcioalquenilos, y alcioalquinilos. El término "alcioalquilos" incluye compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De manera similar, el término

"alctioalquenilos" y "alctioalquinilos" se refiere a compuestos o unidades estructurales en los que un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquinilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u -O - .

5 El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una unidad estructural en la que todos los hidrógenos están reemplazados por átomos de halógeno.

10 Los términos "policíclico" o "radical policíclico" se refieren a dos o más anillos cíclicos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterocíclicos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Los anillos que se unen a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "en puente". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con tales
15 sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminoalcarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquil carbonilo, alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo
20 alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática .

El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

20 El término "unidad estructural de profármaco" incluye unidades estructurales que pueden ser metabolizados in vivo a un grupo hidroxilo y unidades estructurales que ventajosamente pueden permanecer esterificados in vivo. Preferiblemente, las unidades estructurales de profármacos se metabolizan in vivo por esterasas o por otros mecanismos a grupos hidroxilo u otros grupos ventajosos. Ejemplos de profármacos y sus usos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Los
25 profármacos se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente de esterificación apropiado. Los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres mediante el tratamiento con un ácido carboxílico. Los ejemplos de unidades estructurales de profármaco incluyen unidades estructurales de éster de alquilo inferior sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado (por ejemplo, ésteres de ácido propionico),
30 ésteres de alquenilo inferior, ésteres de di-alquilo inferior, alquil amino inferior (por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo), ésteres de acilalquilamino inferior (por ejemplo, éster de acetiloximetilo), ésteres de aciloxi alquilo inferior (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo (éster de fenilo), ésteres de aril alquilo inferior (por ejemplo, éster de bencilo), arilo sustituido (por ejemplo, con sustituyentes de metilo, halo o metoxi) y ésteres de aril-
35 alquilo inferior, amidas, alquil amidas inferior, amidas de dialquilo inferior, e hidroxiamidas. Las unidades estructurales de profármacos preferidos son los ésteres de ácido propionico y los ésteres de acilo.

Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de minociclina de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. De acuerdo con lo anterior, se debe entender que los isómeros que surgen de dicha asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Tales isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas de
40 separación clásicas y mediante síntesis controlada de forma estereoquímica. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y unidades estructurales discutidos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. También se describen en este documento métodos para tratar un estado sensible a la tetraciclina en los sujetos, mediante administración a un sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de minociclina de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o mostrado en la tabla 1), de manera que se trate el estado sensible a la
45 tetraciclina.

La expresión "estado sensible al compuesto de tetraciclina" incluye estados que se pueden tratar, prevenirse o mejorarse de otra manera mediante la administración de un compuesto de minociclina de la invención. Los estados sensibles a compuestos de tetraciclina incluyen infecciones bacterianas (incluyendo aquellas que son resistentes a
50 otros compuestos de tetraciclina), cáncer, diabetes y otros estados para los cuales se ha encontrado que los compuestos de tetraciclina son activos (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,789,395; 5,834,450; y 5,532,227). Los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir o controlar enfermedades veterinarias y de mamíferos importantes tales como diarrea, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y la estructura de la piel, infecciones de oídos, nariz y garganta, infecciones de heridas, mastitis y similares. Para cierto estado sensible a la tetraciclina, puede ser deseable un compuesto de minociclina de la invención con poca o
55 ninguna actividad antibacteriana.

Las infecciones bacterianas pueden ser causadas por una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas. Los compuestos de la invención son útiles como antibióticos contra organismos que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina. La actividad antibiótica de los compuestos de tetraciclina de la invención se puede

determinar usando el método discutido en el ejemplo 2, o usando el método de dilución en caldo in vitro estándar descrito en Waitz, J.A., National Commission for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2, vol. 10, no. 8, pp. 13-20, 2nd edition, Villanova, PA (1990).

5 Los compuestos de minociclina también se pueden usar para tratar infecciones tratadas tradicionalmente con compuestos de tetraciclina tales como, por ejemplo, rickettsias; una serie de bacterias grampositivas y gramnegativas; y los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión, psitacosis. Los compuestos de tetraciclina se pueden usar para tratar infecciones, por ejemplo, por *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* o *E. faecalis*. En una realización, el compuesto de minociclina se usa para tratar una infección bacteriana que es resistente a otros compuestos antibióticos de tetraciclina. El compuesto de minociclina de la invención se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La expresión "cantidad eficaz" del compuesto es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir un estado sensible al compuesto de tetraciclina. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto de minociclina en particular. Por ejemplo, la elección del compuesto de minociclina puede afectar lo que constituye una "cantidad eficaz". Un experto en el arte sería capaz de estudiar los factores mencionados anteriormente y realizar la determinación con respecto a la cantidad eficaz del compuesto de minociclina sin experimentación excesiva. También se describen métodos de tratamiento contra infecciones por microorganismos y enfermedades asociadas. Los métodos incluyen la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de minociclina a un sujeto. El sujeto puede ser una planta o, ventajosamente, un animal, por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Uno o más compuestos de minociclina de la invención se pueden administrar solos a un sujeto, o más por lo general un compuesto de la invención se administrará como parte de una composición farmacéutica en mezcla con un excipiente convencional, esto es, sustancias orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables apropiadas para administración parenteral, oral u otra deseada y que no reaccionan de forma perjudicial con los compuestos activos y no son perjudiciales para el receptor de los mismos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de minociclina y, opcionalmente, un portador farmacéuticamente aceptable.

30 La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye sustancias capaces de ser coadministradas con el (los) compuesto(s) de minociclina, y que permiten que ambas realicen su función deseada, por ejemplo, tratar o prevenir un estado sensible a la tetraciclina. Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroterales, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, soluciones reguladoras, colorantes, aromas y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma perjudicial con los compuestos activos de la invención.

40 Los compuestos de minociclina de la invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de minociclina de la invención que son de naturaleza básica son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, esto es, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tal como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato y palmoato [esto es, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a un sujeto, por ejemplo, un mamífero, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de minociclina de la invención a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y luego simplemente convertir esta última de nuevo al compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos de base de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto de base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido orgánico o mineral elegido en un medio solvente acuoso o en un solvente orgánico apropiado, tal como metanol o etanol. Tras una cuidadosa evaporación del solvente, la sal sólida deseada se obtiene fácilmente. La preparación de otros compuestos de minociclina de la invención no descritos específicamente en la sección experimental anterior se puede lograr usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los expertos en el arte.

La preparación de otros compuestos de minociclina de la invención no descritos específicamente en la sección experimental anterior se puede lograr usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los expertos en el arte.

Los compuestos de minociclina de la invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar una amplia variedad de sales de bases. Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de minociclina de la invención que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales básicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a aquellas derivadas de tales cationes farmacéuticamente aceptables, tal como los cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y los cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de aminas solubles en agua, tal como la N-metilglucamina-(meglumina) y las sales de alcanolammonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de compuestos de minociclina de la invención que son de naturaleza ácida se pueden formar con cationes farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales. De este modo, estas sales se pueden preparar fácilmente tratando el compuesto de minociclina de la invención con una solución acuosa del catión farmacéuticamente aceptable deseado y evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Alternativamente, una solución de alcohol de alquilo inferior del compuesto de minociclina de la invención se puede mezclar con un alcóxido del metal deseado y la solución se evapora posteriormente a sequedad.

La preparación de otros compuestos de minociclina de la invención no descritos específicamente en la sección experimental anterior se puede lograr usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los expertos en el arte.

Los compuestos de minociclina de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por vía oral, parenteral o tópica. En general, estos compuestos se administran de manera más deseable en dosis eficaces, dependiendo del peso y el estado del sujeto que se está tratando y de la vía de administración particular elegida. Las variaciones pueden ocurrir dependiendo de la especie del sujeto que se está tratando y su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y el período de tiempo y el intervalo en el que se lleva a cabo dicha administración.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar solas o en combinación con otras composiciones conocidas para tratar estados sensibles a tetraciclina en un sujeto, por ejemplo, un mamífero. Los mamíferos preferidos incluyen mascotas (por ejemplo, gatos, perros, hurones, etc.), animales de granja (vacas, ovejas, cerdos, caballos, cabras, etc.), animales de laboratorio (ratas, ratones, monos, etc.) y primates (chimpancés, humanos, gorilas). La expresión "en combinación con" una composición conocida pretende incluir la administración simultánea de la composición de la invención y la composición conocida, la administración de la composición de la invención primero, seguida de la composición conocida y la administración de la composición conocida primero, seguida por la composición de la invención. Cualquiera de las composiciones terapéuticas conocidas en la técnica para tratar estados sensibles a tetraciclina se puede usar en los métodos de la invención.

Los compuestos de minociclina de la invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías mencionadas anteriormente, y la administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o múltiples. Por ejemplo, los nuevos agentes terapéuticos de esta invención se pueden administrar ventajosamente en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, esto es, se pueden combinar con diversos portadores inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos para deshacer en la boca, trociscos, caramelos duros, polvos, atomizadores, cremas, bálsamos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales portadores incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos solventes orgánicos no tóxicos, etc. Por otra parte, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar adecuadamente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían desde aproximadamente 5.0% a aproximadamente 70% en peso.

Para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos desintegrantes, tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con los ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Además, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco son a menudo muy útiles para la preparación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con tales diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para la administración parenteral (incluyendo inyección intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, intradérmica o intramuscular), se pueden emplear soluciones de un compuesto terapéutico de la presente invención en aceite ya sea de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben ser adecuadamente

reguladas (preferiblemente un pH mayor a 8) si es necesario y el diluyente líquido primero debe ser isotónico. Estas soluciones acuosas son apropiadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son apropiadas para inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en el arte.

5 Para la aplicación parenteral, los ejemplos de preparaciones apropiadas incluyen soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluyendo supositorios. Los compuestos terapéuticos se pueden formular en forma estéril en formatos de dosis múltiples o únicas, como dispersarse en un portador fluido tal como solución salina fisiológica estéril o soluciones de dextrosa salina al 5% comúnmente usadas con inyectables.

10 Adicionalmente, también es posible administrar los compuestos de la presente invención por vía tópica cuando se tratan afecciones inflamatorias de la piel. Los ejemplos de métodos de administración tópica incluyen la aplicación transdérmica, bucal o sublingual. Para aplicaciones tópicas, los compuestos terapéuticos se pueden mezclar adecuadamente en un portador tópico farmacológicamente inerte tal como un gel, un ungüento, una loción o una crema. Tales portadores tópicos incluyen agua, glicerol, alcohol, propilenglicol, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres de ácidos grasos o aceites minerales. Otros posibles portadores tópicos son petrolato líquido, isopropilpalmitato, polietilenglicol, etanol al 95%, polioxietileno monolaurato al 5% en agua, lauril sulfato de sodio al 5% en agua y similares. Además, si se desea, también se pueden añadir materiales tales como antioxidantes, humectantes, estabilizantes de viscosidad y similares.

20 Para aplicación enteral, son particularmente apropiados los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o aglutinante portador de carbohidrato o similares, siendo el portador preferiblemente lactosa y/o almidón de maíz y/o almidón de patata. Se puede usar un jarabe, elixir o similares en el que se emplea un vehículo edulcorado. Las composiciones de liberación sostenida pueden formularse incluyendo aquellas en las que el componente activo está protegido con recubrimientos degradables diferencialmente, por ejemplo, mediante microencapsulación, recubrimientos múltiples, etc.

25 Además del tratamiento de sujetos humanos, los métodos terapéuticos descritos en este documento también tendrán aplicaciones veterinarias importantes, por ejemplo, para el tratamiento de ganado como vacas, ovejas, cabras, vacas, cerdos y similares; aves de corral tales como pollos, patos, gansos, pavos y similares; caballos; y mascotas tales como perros y gatos. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar sujetos no animales, tales como plantas.

30 Se apreciará que las cantidades reales preferidas de compuestos activos usados en una terapia dada variarán de acuerdo con el compuesto específico que se esté usando, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, el sitio particular de administración, etc. Los expertos en el arte pueden determinar fácilmente las tasas de administración óptimas para un protocolo de administración dado usando pruebas de determinación de dosis convencionales realizadas con respecto a las directrices anteriores.

35 En general, los compuestos de la invención para el tratamiento se pueden administrar a un sujeto en dosis usadas en terapias de minociclina anteriores. Véase, por ejemplo, the *Physicians' Desk Reference*. Por ejemplo, una dosis eficaz apropiada de uno o más compuestos de la invención estará en el intervalo de 0.01 a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el intervalo de 0.1 a 50 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, más preferiblemente en el intervalo de 1 a 20 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día. La dosis deseada se administra adecuadamente una vez al día, o varias subdosis; por ejemplo, de 2 a 5 subdosis, se administran a intervalos apropiados durante el día u otro horario apropiado.

45 También se entenderá que se tomarán precauciones normales, convencionales, conocidas con respecto a la administración de minociclinas en general para garantizar su eficacia en circunstancias de uso normales. Especialmente cuando se emplea para el tratamiento terapéutico de humanos y animales in vivo, el profesional debe tomar todas las precauciones razonables para evitar contradicciones y efectos tóxicos conocidos de manera convencional. De este modo, las reacciones adversas reconocidas convencionalmente del malestar gastrointestinal y las inflamaciones, la toxicidad renal, las reacciones de hipersensibilidad, los cambios en la sangre y el deterioro de la absorción a través de los iones de aluminio, calcio y magnesio deben considerarse debidamente de la manera convencional.

50 En una realización, los compuestos de minociclina de la invención no incluyen los descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. de serie 09/823,884.

55 Adicionalmente, la invención también se refiere al uso de un compuesto de minociclina de fórmula I o II, para la preparación de un medicamento. El medicamento puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de minociclina es una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar un estado sensible a tetraciclina.

Ejemplificación de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe a continuación, con modificaciones al procedimiento a continuación dentro de la experiencia de los expertos en el arte.

Ejemplo 1: Preparación de compuestos de minociclina de la invención

Preparación de 9-yodominociclina

- 5 Se añadieron lentamente a 200 ml de ácido metanosulfónico al 97%, a temperatura ambiente, en porciones [30 g; 56.56 mM] de sal de minociclina-bis-clorhidrato. La solución de color marrón amarillento oscuro se agitó luego a temperatura ambiente mientras se añadieron [38 g; 169.7 mM] de N-yodosuccinimida, en seis porciones iguales, durante 3.0 horas. La reacción se controló mediante LC analítica, notando la desaparición del material de partida.
- 10 La reacción se inactivó lentamente en 2 l de agua enfriada con hielo que contenía [17.88 g; 1134.1 mM] de tiosulfato de sodio con agitación rápida. Este enfriamiento se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo luego con 6 x 200 ml de acetato de etilo antes de que la capa acuosa se vertiera en [259.8 g; 3.08 M] de hidrogenocarbonato de sodio que contenía 300 ml de n-butanol. Las fases se dividieron y la fase acuosa se extrajo con 4 x 250 ml de n-butanol. Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con 3 x 250 ml de agua y una vez con 250 ml de salmuera saturada. La fase orgánica resultante se redujo a sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol (~600 ml) y se burbujeó gas HCl anhidro en esta mezcla hasta que se produjo la solución. Esta solución se redujo a sequedad a presión reducida. Los filtrados se redujeron a sequedad bajo presión reducida. El material resultante se trituró con 300 ml de metil t-butil éter y se aisló por filtración. Este material se redisolvió en 300 ml de metanol y se trató con 0.5 g de carbón de madera, se filtró y los filtrados se redujeron a sequedad a presión reducida. El material se pulverizó nuevamente bajo metil t-butil éter, se aisló mediante filtración por succión y se lavó con más éter, y finalmente con hexanos. El material se secó al vacío para dar 22.6 g de un polvo de color marrón amarillo claro.
- 20

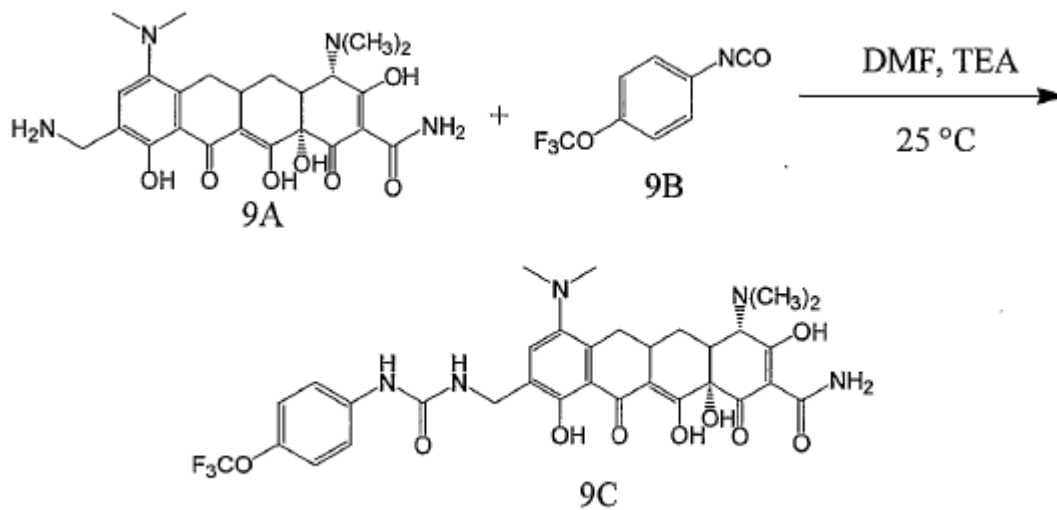
Procedimiento general para la preparación de compuestos de 9-alquil minociclina

- 25 Se disuelven/suspenden 1 mmol de 9-yodo minociclina, 50 mg de tetrakis tripenilfosfinato de paladato, 12 mg de acetato de paladio, 32 mg de yoduro de cobre (I) en 10 ml de acetonitrilo. Se añaden 2 a 5 ml de trietilamina y 3 a 5 mmol de derivado de alquililo. La mezcla de reacción se agita vigorosamente entre la temperatura ambiente y 70 °C. El tiempo de reacción es de 2-24 horas. Cuando se completa la reacción, la suspensión oscura se filtra a través de un lecho de celite y se concentra. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. Las fracciones combinadas se concentran y se recogen en ~ 1 ml de metanol. Se añaden ~ 3 ml de metanol saturado con HCl, y el producto se precipita con éter.

- 30 Procedimiento general para la preparación de Compuestos 9-Aril minociclina

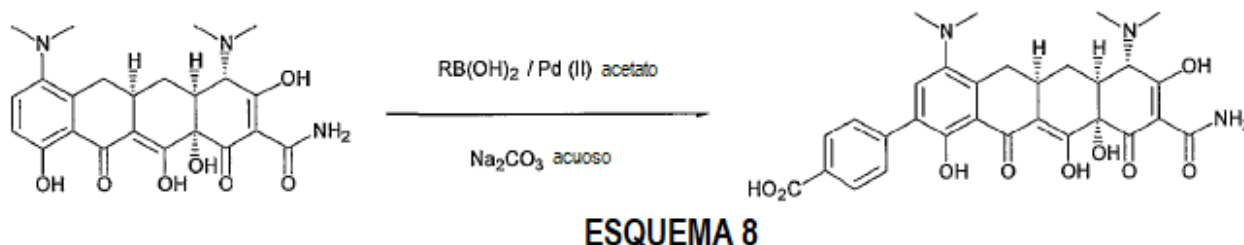
- 35 Se disuelven/suspenden 0.15 mmol de 9-yodominociclina, PdOAc (3.2 mg), 229 µl de Na₂CO₃ 2M y 2 equivalentes de ácido fenilborónico en 10 ml de metanol. El matraz de reacción se purgó con argón y la reacción se realizó durante un mínimo de cuatro horas o hasta que el control por HPLC muestre el consumo de material de partida y/o la aparición de productos. La suspensión se filtró a través de celite y se sometió a purificación por HPLC prep. En una columna de divinilbenceno.

Compuesto OU (9- (4-trifluorometoxifenilureido) -metil minociclina)



5 A 3 mL de dimetilformamida se le añadieron 150 mg (0.25 mmol) de triclhidrato de 9-metil aminociclina y 67 mL (0.50 mmol) de trietilamina a 25 °C. Con agitación, se añadieron 75 mL (0.50 mmol) de 4-trifluorometoxifenilisocianato y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C, durante dos horas. La reacción se controló mediante HPLC analítica (4.6 x 50 mm de fase invertida, columna Luna C18, gradiente lineal de 5 minutos, 1-100% de solución reguladora B, la solución reguladora A fue agua con ácido trifluoroacético al 0.1%, la solución reguladora B fue acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0.1%). Una vez completada, la reacción se detuvo con 1 mL de agua y el pH se ajustó a aproximadamente 2.0 con HCl concentrado. La solución se filtró y el compuesto se purificó por HPLC preparativa. El rendimiento del compuesto OU fue de 64 mg (37% de rendimiento). La pureza del compuesto OU fue del 95% determinada por LCMS (M+1 = 690).

Compuesto LA (9- (4'Carboxi fenil) minociclina)



15 En un recipiente de reacción limpio y seco, se colocó 9-yodominociclina [500 mg; 0.762 mmoles] de sal de bis HCl, acetato de paladio (II) [17.2 mg; 0.076 mmoles] junto con 10 ml de metanol de grado reactivo. La solución se purgó inmediatamente, con agitación, con una corriente de gas argón durante aproximadamente 5 minutos. El recipiente de reacción se llevó a reflujo y se añadió secuencialmente a través de una jeringa de solución de carbonato de potasio 2M [1.91 ml; 3.81 mmoles], seguido de una solución de ácido p-carboxifenil borónico [238.3 mg; 1.53 mmoles] en 5 ml de reactivo DMF. Ambas soluciones se desgasificaron previamente con gas argón durante aproximadamente 5 minutos. La reacción se calentó durante 45 minutos, el progreso se controló mediante HPLC de fase reversa. La reacción se filtró por succión a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó la almohadilla con DMF. Los filtrados se redujeron a un aceite al vacío y el residuo se trató con t-butilmetil éter. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa en DVB usando un gradiente de agua y metanol/acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 1.0%. Producto confirmado por espectro de masas: encontrado M+1 578.58; La estructura corroborada con 1H RMN.

25 Ejemplo 2: Ensayo de concentración inhibidora mínima (MIC) in vitro

El siguiente ensayo se usa para determinar la eficacia de los compuestos de minociclina contra bacterias comunes. Se disuelven 2 mg de cada compuesto en 100 µl de DMSO. Luego, la solución se añade al caldo Mueller Hinton ajustado por catión (CAMHB), lo que da como resultado una concentración final del compuesto de 200 µg por ml. Las soluciones de compuestos de minociclina se diluyen a volúmenes de 50 µl, con una concentración de compuesto de prueba de .098 µg/ml. Las determinaciones de densidad óptica (OD) se realizan a partir de cultivos de

ES 2 701 599 T3

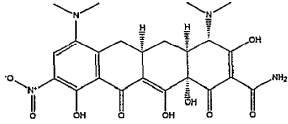
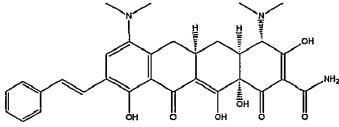
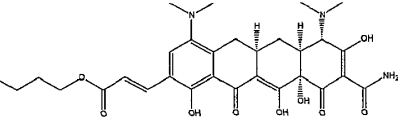
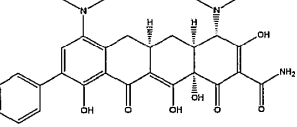
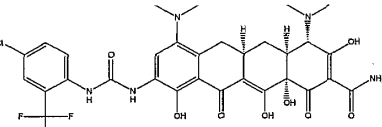
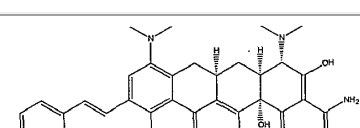
caldo en fase logarítmica frescos de las cepas de prueba. Se hacen diluciones para lograr una densidad celular final de 1×10^6 CFU/ml. En OD = 1, las densidades celulares para diferentes géneros deben ser aproximadamente:

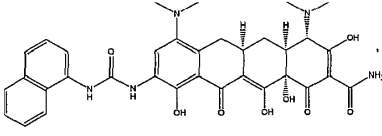
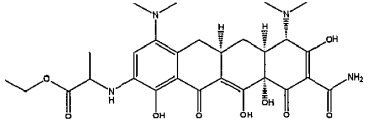
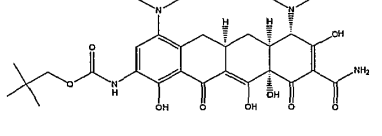
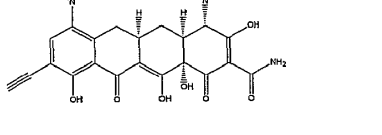
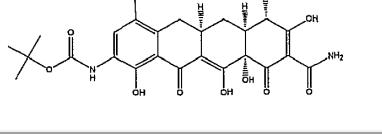
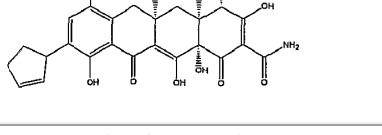
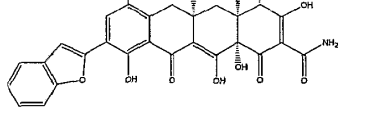
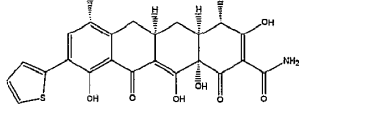
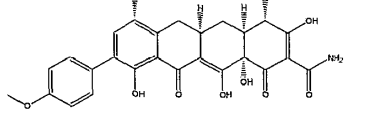
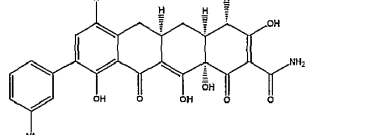
<i>E. coli</i>	1×10^9 CFU/ml
<i>S. aureus</i>	5×10^8 CFU/ml
<i>Enterococcus sp.</i>	2.5×10^9 CFU/ml

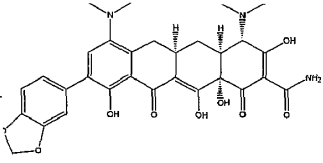
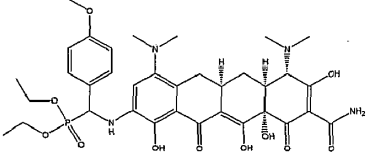
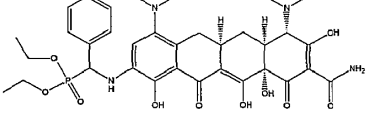
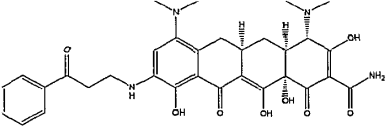
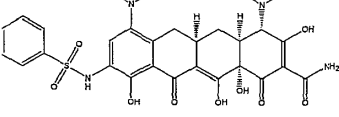
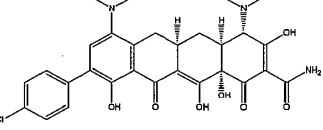
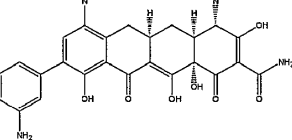
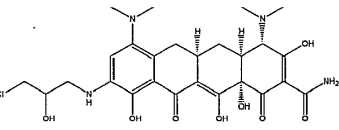
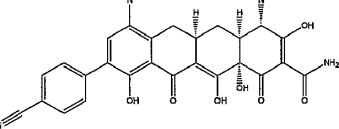
5 Se añaden 50 μ l de las suspensiones celulares a cada pocillo de las placas de microtitulación. La densidad celular final debe ser de aproximadamente 5×10^5 CFU/ml. Estas placas se incuban a 35 °C en una incubadora de aire ambiente durante aproximadamente 18 horas. Las placas se leen con un lector de microplacas y se inspeccionan visualmente cuando es necesario. La MIC se define como la concentración más baja del compuesto de minociclina que inhibe el crecimiento. Los compuestos de la invención indican una buena inhibición del crecimiento.

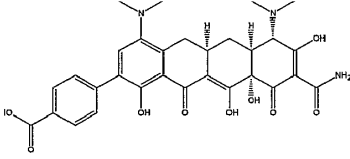
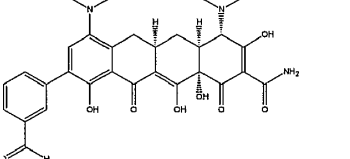
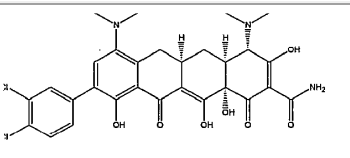
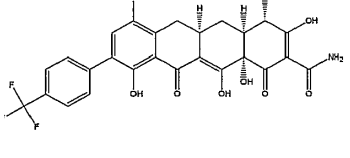
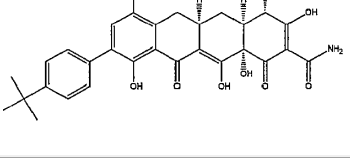
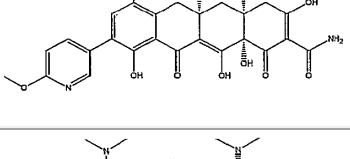
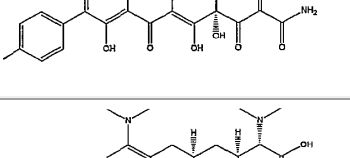
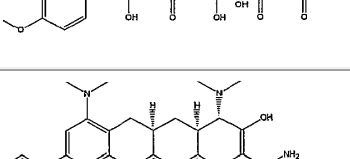

10 En la tabla 1, los compuestos que eran buenos inhibidores del crecimiento de una bacteria en particular están indicados con *, los compuestos que fueron muy buenos inhibidores de una bacteria en particular están indicados con **, y los compuestos con fueron particularmente buenos inhibidores de una bacteria en particular se indican con ***.

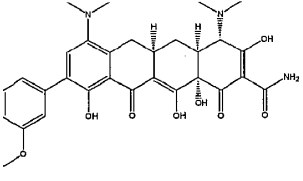
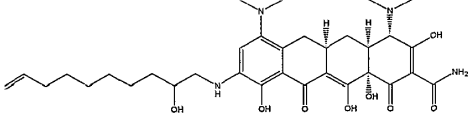
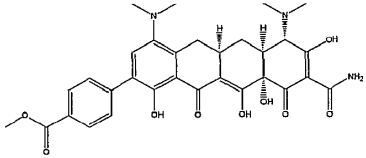
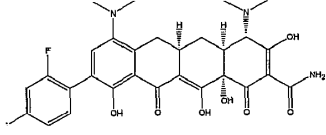
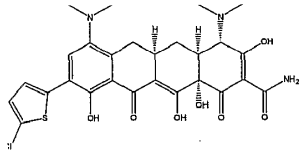
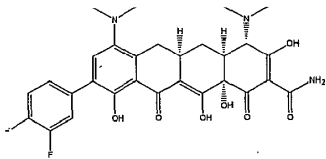
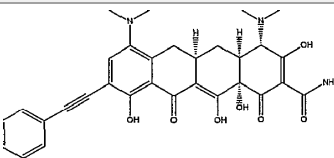
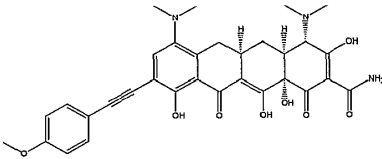
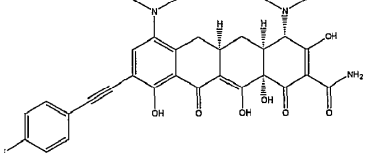
TABLA 1

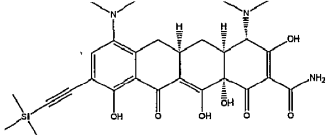
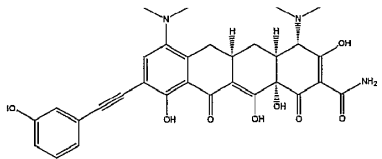
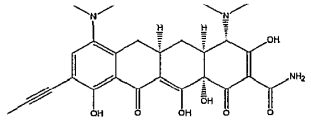
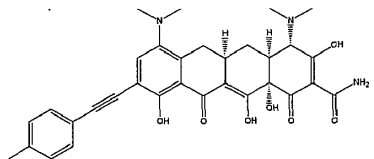
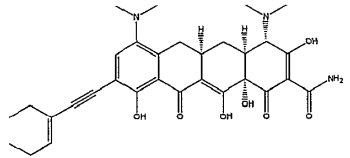
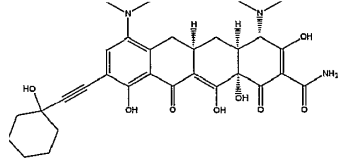
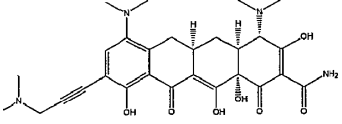
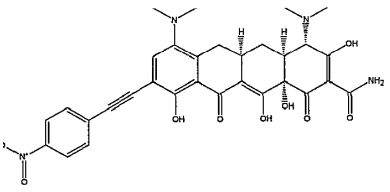
ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
KA		**	**	*
KB		***	***	**
KC		**	**	*
KD		**	**	*
KE		**	***	*
KF		***	***	*

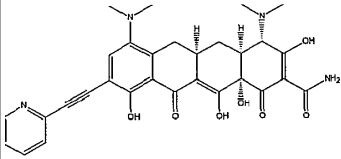
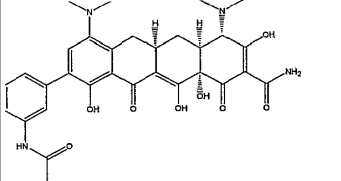
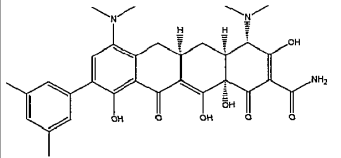
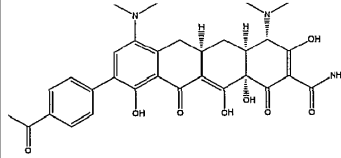
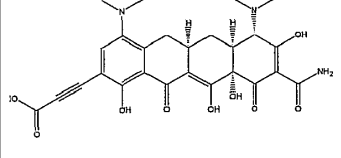
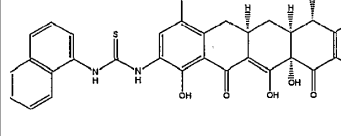
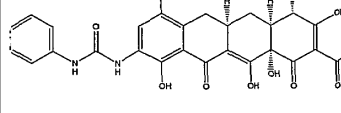
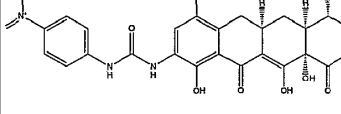
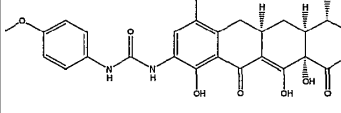
ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
KH		**	**	**
KI		**	**	*
KJ		**	**	*
KK		**	**	**
KL		**	**	*
KM		**	**	**
KN		***	**	**
KO		**	**	**
KP		**	**	*
KQ		**	**	**

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
KR		**	**	**
KS		*	*	**
KT		*	*	*
KU		**	*	***
KV		**	**	**
KW		**	**	*
KX		**	**	*
KY		*	*	*
KZ		**	**	*

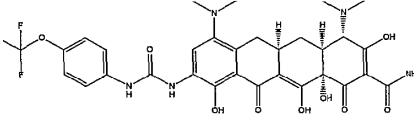
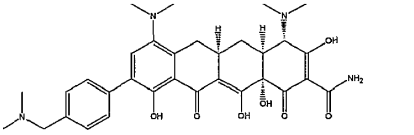
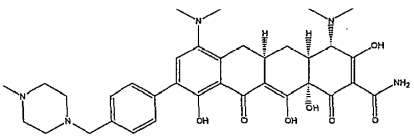
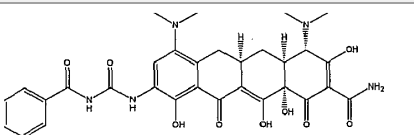
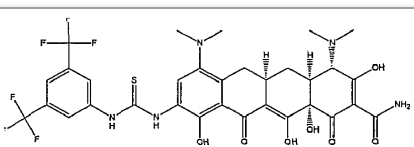
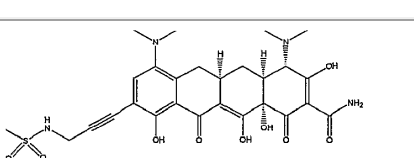
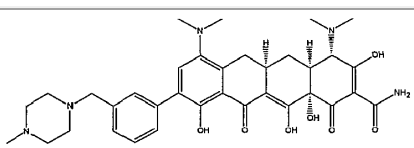
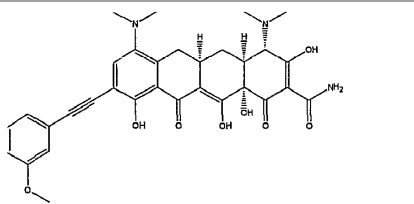
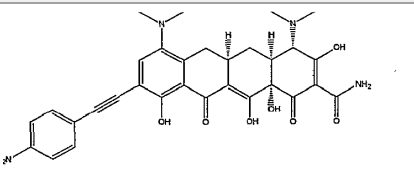
ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
LA		**	**	*
LB		**	**	*
LC		**	**	*
LD		**	***	*
LE		**	**	*
LF		*	*	*
LG		**	**	*
LH		**	**	*
LI		**	**	*

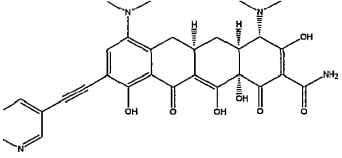
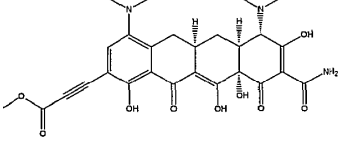
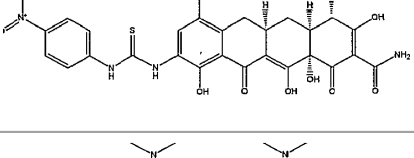
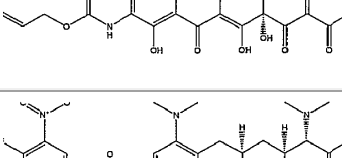
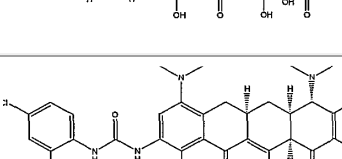
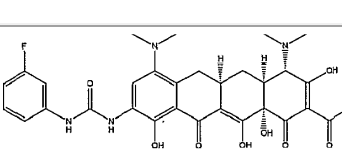
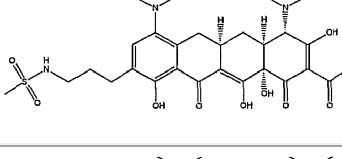
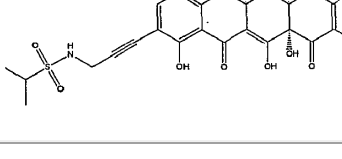

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
LJ		**	**	*
LK		**	*	*
LM		**	**	*
LN		**	**	*
LO		**	**	*
LP		**	**	**
LQ		*	*	*
LR		**	**	**
LS		**	**	**

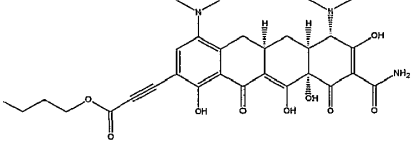
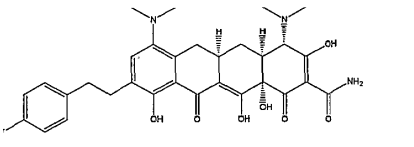
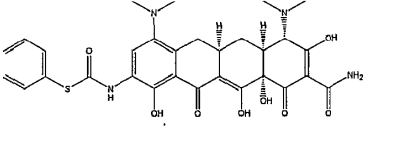
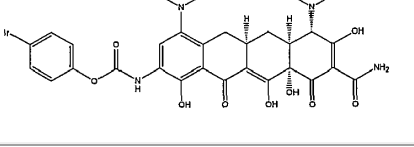
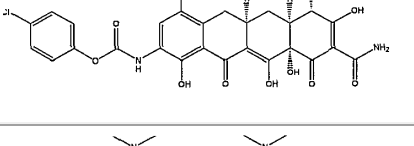
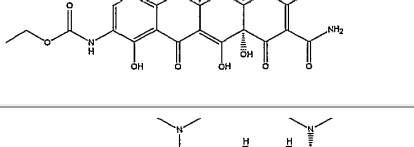
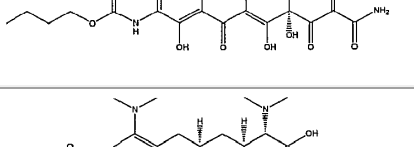
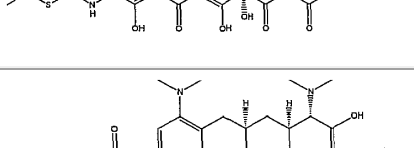
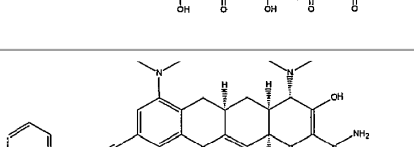

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
LT		**	**	**
LU		**	**	*
LV		*	*	*
LW		**	**	**
LX		**	**	*
LY		*	*	*
LZ		*	*	*
MA		**	**	*

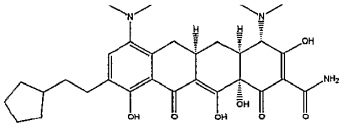
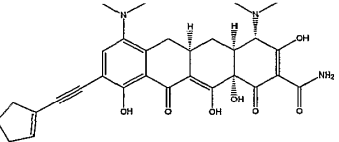
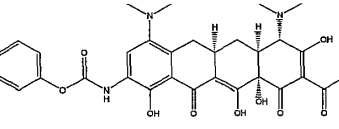
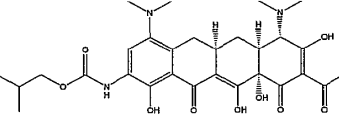
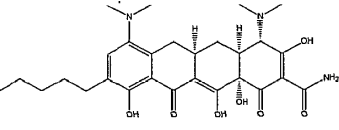
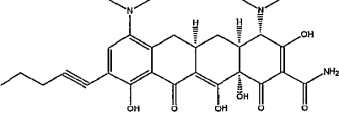
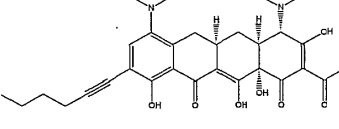
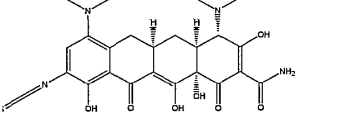
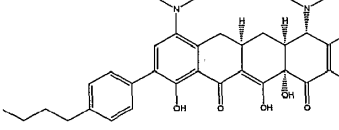
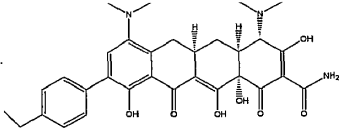
ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
MB		*	*	*
MC		*	*	*
MD		**	**	**
ME		*	**	*
MF		*	*	*
MG		**	**	*
MH		**	**	**
MI		**	**	*
MK		*	**	**

ES 2 701 599 T3

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
ML		**	**	**
MM		**	*	**
MN		*	*	*
MO		**	**	*
MP		**	**	**
MQ		*	*	*
MR		*	**	*
MS		***	***	**
MT		*	*	*

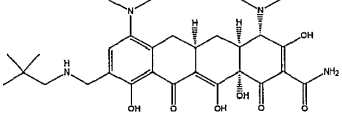
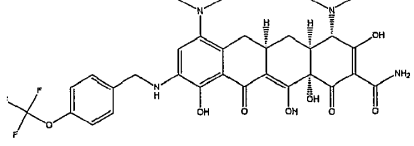
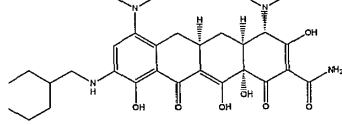
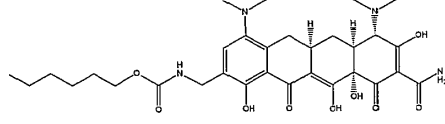
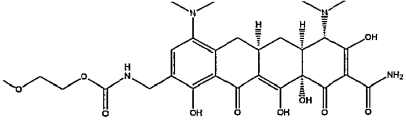
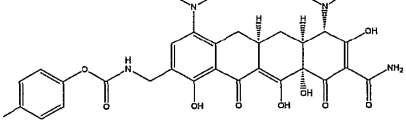
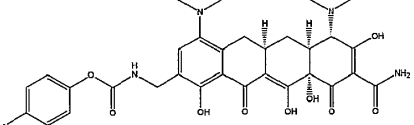
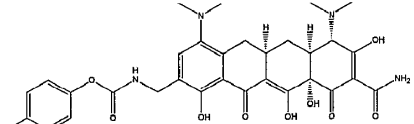
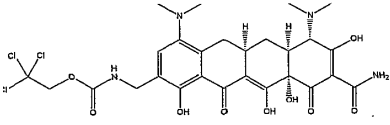
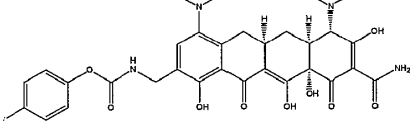
ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
MU		**	**	*
MV		**	**	*
MW		**	**	*
MX		**	**	*
MY		**	**	*
MZ		**	**	**
NA		**	**	*
NB		*	*	*
NC		*	*	*

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
ND		*	*	*
NE		***	***	***
NF		*	*	*
NG		*	*	*
NH		*	*	*
NI		***	**	**
NJ		**	**	**
NK		**	**	*
NL		**	**	**
NM		**	**	**

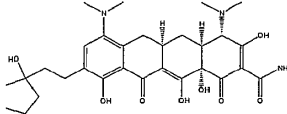
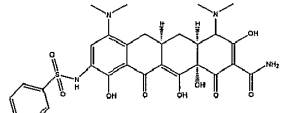
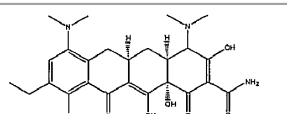
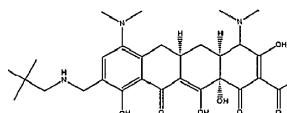
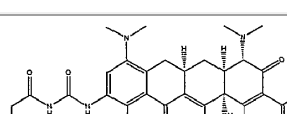
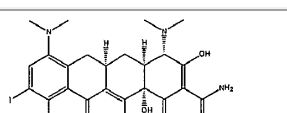
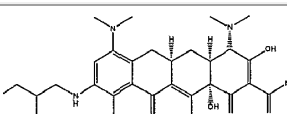
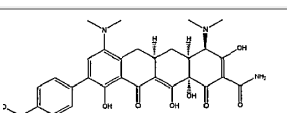
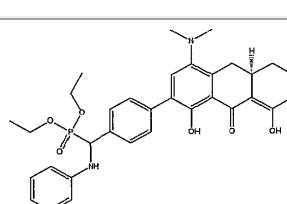
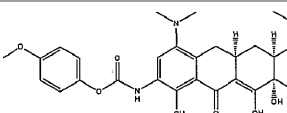
ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
NO		**	**	**
NP		**	**	**
NQ		*	*	*
NR		**	**	**
NS		**	**	**
NT		**	**	**
NU		***	***	***
NV		*	*	*
NW		*	***	*
NX		***	***	**

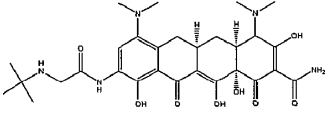
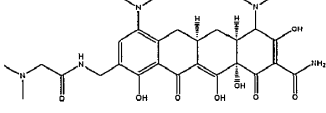
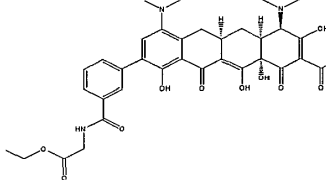
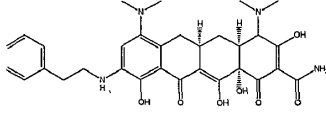
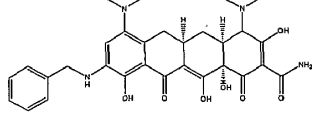
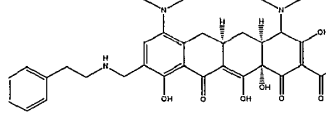
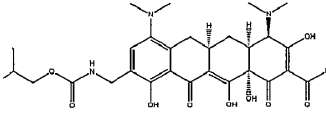
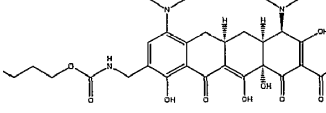
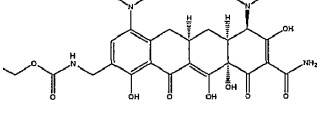
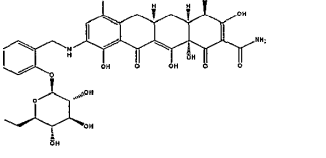
ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
NY		*	***	*
NZ		**	**	*
OA		**	**	*
OB		**	**	*
OC		*	*	*
OD		***	NT	***
OE		*	*	*
OF		*	NT	**
OG		**	NT	**

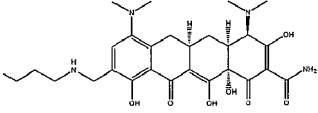
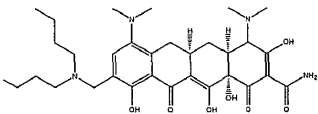
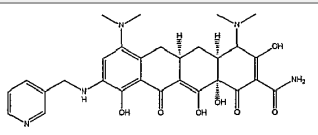
ES 2 701 599 T3

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
OH		***	NT	***
OI		**	NT	*
OJ		**	NT	*
OK		**	NT	**
OL		*	NT	*
OM		**	NT	*
ON		**	NT	*
OO		**	NT	**
OP		**	NT	**
OQ		**	NT	*

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
OR		*	NT	*
OS		*	NT	*
OT		*	NT	*
OU		**	NT	*
OV		**	NT	**
OW		NT	NT	NT
OX		NT	NT	NT
OY		NT	NT	NT
OZ		NT	NT	NT
PA		NT	NT	NT

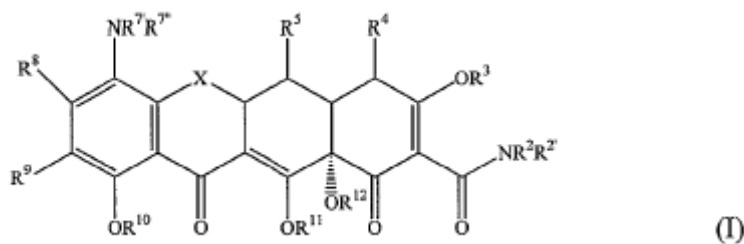
ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
PB		NT	NT	NT
PC		NT	NT	NT
PD		NT	NT	NT
PE		NT	NT	NT
PF		NT	NT	NT
PG		NT	NT	NT
PH		NT	NT	NT
PI		NT	NT	NT
PJ		NT	NT	NT
PK		NT	NT	NT

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
PL		NT	NT	NT
PM		NT	NT	NT
PN		NT	NT	NT
PO		NT	NT	NT
PP		NT	NT	NT
PQ		NT	NT	NT
PR		NT	NT	NT
PS		NT	NT	NT
PT		NT	NT	NT
PU		NT	NT	NT

ID	ESTRUCTURA	S. aureus	E. hirae	E. coli
PV		NT	NT	NT
PW		NT	NT	NT
PX		NT	NT	NT

También se describe en este documento el contenido descrito en los siguientes párrafos numerados (denominados "para" o "paras"):

1. Un compuesto de minociclina de fórmula I:



5

en la que:

X es $\text{CHC}(\text{R}^{13}\text{Y}^{\text{Y}})$, CR^6R^6 , S, NR^6 , u O;

R^2 , R^4 , R^4 , R^7 y R^{7*} son cada uno hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, heteroaromático o una unidad estructural de profármaco;

10 R^4 es NR^4R^4 , alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, hidroxilo, halógeno, o hidrógeno;

R^2 , R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno o una unidad estructural de profármaco;

R^5 es hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanilo, aroilo, alcaroilo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carboniloxi, o aril carboniloxi;

15 R^6 y R^6 son independientemente hidrógeno, metileno, ausente, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

R^9 es nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, arilalquenilo, arilalquinilo, tionitroso, o $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}^{9c}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$;

Z es $\text{CR}^{9d}\text{R}^{9e}$, S, NR^{9b} u O;

Z' es NR^{9f} , O o S;

20 R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} son cada uno independientemente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, heteroaromático o una unidad estructural de profármaco;

R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

R¹³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo;

5 Y' e Y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrilo, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo, y sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de minociclina del para 1, en el que R⁴ es NR⁴R^{4''}; X es CR⁶R^{6'}; R², R^{2'}, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² son cada uno hidrógeno; y, R^{4'}, R^{4''}, R^{7'}, y R^{7''} son cada uno alquilo inferior.

10 3. El compuesto de minociclina del para 2, en el que R^{4'}, R^{4''}, R^{7'}, y R^{7''} son cada uno metilo.

4. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 1-3, en el que R⁹ es arilo sustituido o no sustituido.

5. El compuesto de minociclina del para 4, en el que R⁹ es fenilo sustituido o no sustituido.

6. El compuesto de minociclina del para 5, en el que R⁹ es fenilo no sustituido.

15 7. El compuesto de minociclina del para 5, en el que R⁹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amido, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una unidad estructural aromática o heteroaromática .

20 8. El compuesto de minociclina del para 7, en el que R⁹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxilato, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, ciano, amino, halógeno, alcoxi, alcoxicarbonilo, amido, alquilcarbonilo, y nitro.

9. El compuesto de minociclina del para 4, en el que R⁹ es heteroarilo sustituido o no sustituido.

25 10. El compuesto de minociclina del para 9, en el que dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, imidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodioxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, metilendioxifenilo, indolilo, tienilo, pirimidilo, pirazinilo, purinilo, pirazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, naftiridinilo, tiazolilo, isotiazolilo, o deazapurinilo.

11. El compuesto de minociclina del para 10, en el que dicho heteroarilo es tienilo o benzofuranilo.

30 12. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 1-3, en el que R⁹ es alquinilo sustituido o no sustituido.

13. El compuesto de minociclina del para 12, en el que dicho grupo alquinilo sustituido está sustituido con un grupo arilo sustituido o no sustituido.

14. El compuesto de minociclina del para 13, en el que dicho grupo arilo es fenilo sustituido o no sustituido.

35 15. El compuesto de minociclina del para 14, en el que dicho grupo fenilo está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo, alquenilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, aralquilo, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amido, imino, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, ariltio, tiocarboxilato, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.

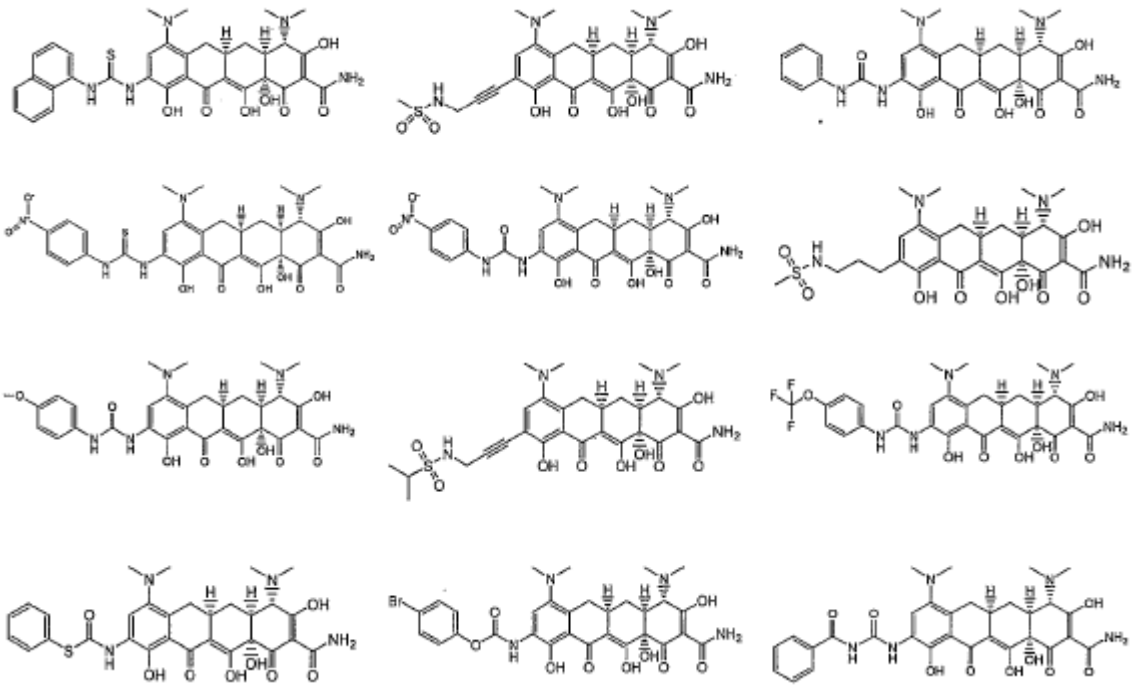
16. El compuesto de minociclina del para 13, en el que dicho grupo arilo es heteroarilo.

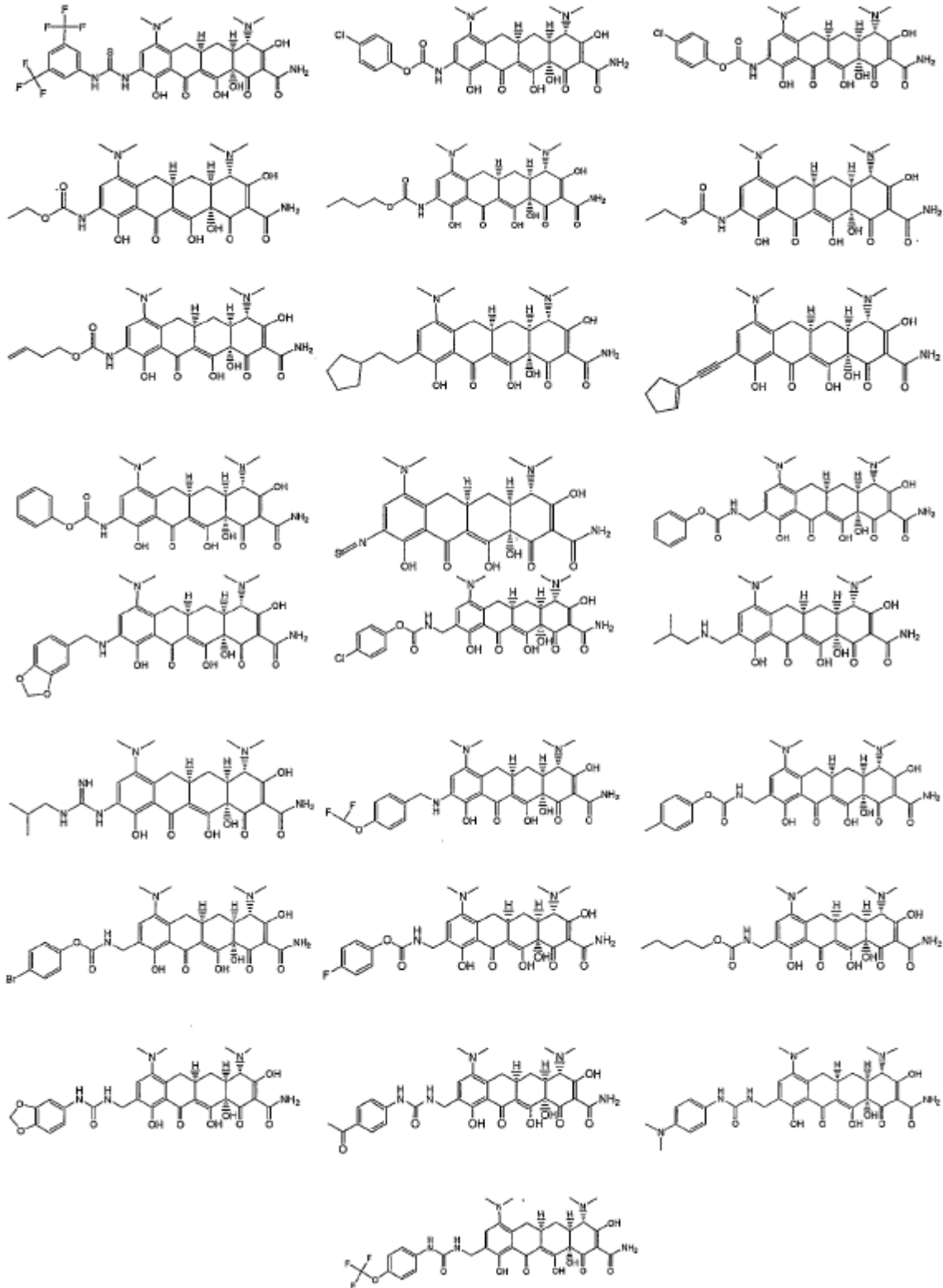
17. El compuesto de minociclina del para 12, en el que dicho grupo alquinilo está sustituido con alquilo, alquenilo, carboxilato, sililo, aralquilo, o un grupo alquiloxicarbonilo.

45 18. El compuesto de minociclina del para 15, en el que dicho sustituyente alquilo es aminoalquilo.

19. El compuesto de minociclina del para 18, en el que dicho aminoalquilo está sustituido con un grupo alquilsulfonamida.
20. El compuesto de minociclina del para 17, en el que dicho grupo alquino está sustituido con un grupo cicloalqueno.
- 5 21. El compuesto de minociclina del para 20, en el que dicho grupo cicloalqueno es ciclopenteno.
22. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 1-3, en el que R⁹ es alquilo.
23. El compuesto de minociclina del para 22, en el que dicho grupo alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, alqueno, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.
- 10 24. El compuesto de minociclina del para 22, en el que dicho grupo alquilo comprende un anillo.
- 15 25. El compuesto de minociclina del para 24, en el que dicho grupo alquilo es 2-ciclopentiletilo.
26. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 1-3, en el que R⁹ es $-(CH_2)_{0-3} NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$.
27. El compuesto de minociclina del para 26, en el que R⁹ es $-NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$.
28. El compuesto de minociclina del para 26, en el que R⁹ es $-CH_2NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$.
29. El compuesto de minociclina del para 27 o 28, en el que R^{9c} es hidrógeno.
- 20 30. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 27-29, en el que Z' es S.
31. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 27-29, en el que Z' es O.
32. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 27-31, en el que Z es NR^{9b}.
33. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 27-31, en el que Z es O.
34. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 27-31, en el que Z es S.
- 25 35. El compuesto de minociclina del para 32, en el que R^{9b} es hidrógeno.
36. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 26-35, en el que R^{9a} es arilo.
37. El compuesto de minociclina del para 36, en el que R^{9a} es fenilo sustituido o no sustituido.
38. El compuesto de minociclina del para 36, en el que dicho grupo fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquencilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, acetilo, alquilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.
- 30 39. El compuesto de minociclina del para 38, en el que dichos sustituyentes se seleccionan entre nitro, alcoxi, alquilo, acilo, halógeno, o amino.
40. El compuesto de minociclina del para 39, en el que dicho grupo amino es dialquilamino.
41. El compuesto de minociclina del para 39, en el que dicho grupo alcoxi es metoxi.
42. El compuesto de minociclina del para 39, en el que dicho grupo alcoxi es metilenodioxi.
- 40 43. El compuesto de minociclina del para 41, en el que dicho grupo alcoxi es perhalogenado.
44. El compuesto de minociclina del para 43, en el que dicho grupo alcoxi es perfluorometoxi.

45. El compuesto de minociclina del para 39, en el que dicho grupo alquilo es metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo.
46. El compuesto de minociclina del para 39, en el que dicho halógeno es flúor, cloro, bromo, o yodo.
47. El compuesto de minociclina del para 36, en el que dicho grupo fenilo es fenilo no sustituido, *para*-nitrofenilo, *para*-metoxi fenilo, *para*-perfluorometoxi fenilo, *para*-acetil fenilo, 3, 5-metilenodioxifenilo, 3,5-diperfluorometil fenilo, *para*-bromo fenilo, *para*-cloro fenilo, o *para*-fluoro fenil.
- 5 48. El compuesto de minociclina del para 38, en el que R^{9a} es arilcarbonilo.
49. El compuesto de minociclina del para 36, en el que R^{9a} es biarilo.
50. El compuesto de minociclina del para 49, en el que R^{9a} es naftilo.
- 10 51. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 26-35, en el que R^{9a} es alquilo sustituido o no sustituido.
52. El compuesto de minociclina del para 51, en el que R^{9a} es alquilo no sustituido.
53. El compuesto de minociclina del para 52, en el que R^{9a} es metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo.
- 15 54. El compuesto de minociclina del para 51, en el que dicho alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, alquenilo, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.
- 20 55. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 26-35, en el que R^{9a} es alquenilo sustituido o no sustituido.
56. El compuesto de minociclina del para 55, en el que R^{9a} es pent-1-enilo.
57. El compuesto de minociclina del para 26, en el que Z' es NH, Z es NH, y R^{9a} es alquilo.
58. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 1-3, en el que R⁹ es -N=S.
- 25 59. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 1-3, en el que R⁹ es aminoalquilo.
60. El compuesto de minociclina del para 59, en el que dicho aminoalquilo es alquilaminoalquilo.
61. El compuesto de minociclina de uno cualquiera de los paras 1-3, en el que R⁹ es alquil amino sustituido o no sustituido.
62. El compuesto de minociclina del para 61, en el que dicho alquil amino está sustituido con un grupo arilo.
- 30 63. El compuesto de minociclina del para 62, en el que dicho grupo arilo es fenilo sustituido o no sustituido.
64. El compuesto de minociclina del para 63, en el que dicho fenilo sustituido es metilenodioxifenilo o *para*-perfluorometoxifenilo.
65. Un compuesto de minociclina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:





66. Un método de tratamiento de un estado sensible a la tetraciclina en un mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de minociclina del para 1 o 65, de modo que dicho sujeto se trata.

67. El método del para 66, en el que dicho estado sensible a la tetraciclina es una infección bacteriana.

5 68. El método del para 67, en el que dicha infección bacteriana se asocia con *E. coli*.

69. El método del para 68, en el que dicha infección bacteriana se asocia con *S. aureus*.

70. El método del para 68, en el que dicha infección bacteriana se asocia con *E. faecalis*.

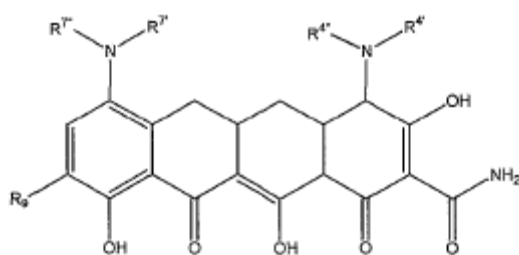
71. El método del para 67, en el que dicha infección bacteriana es resistente a otros antibióticos de tetraciclina.

5 72. El método del para 66, en el que dicho compuesto de minociclina se administra con un portador farmacéuticamente aceptable.

73. El método del para 66, en el que dicho sujeto es un ser humano.

74. A composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de minociclina del para 1 o 65 y un portador farmacéuticamente aceptable.

75. Un compuesto de minociclina sustituido en 9 de la fórmula:



10

en la que:

R⁴, R^{4'}, R⁷, y R^{7'} son cada uno alquilo; y

R⁹ es un grupo piridiletinilo; un grupo alquenilcarbamato; un grupo de halo; un grupo alquilacrilato; un grupo naftilo; un grupo haloacetilo; un grupo alquil carbamato; un grupo ciclopentilo o ciclopentenilo; un grupo benzofuranilo; un grupo fenilpropiononeamino; un grupo tosilamino; un grupo metoxipiridilo; un grupo alquenoamino; un grupo N-t-butilo; un grupo t-butilamida; un grupo hidroxibutilamino; un grupo hidroxipropilamino; un grupo fenilo; un grupo nitrofenilo; un grupo nitrofenilalquinilo; un grupo aminofenilo; un grupo alcoxifenilo; un grupo halofenilurea; un grupo cianofenilo; un grupo carboxifenilo; un grupo acilfenilo; un grupo alquilfenilo; un grupo halofenilo; un grupo alcoxifenilo; un grupo carboxialquilfenilo; un grupo fenilalquinilo; un grupo alquinilo; un grupo alquilgliciniléster; un grupo de estireno; un grupo tiofeno; y un grupo alquilaminofosfo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

76. El compuesto de minociclina 9-sustituido del par 74, en el que dicho compuesto es 9 isopropenil minociclina carbamato, 9-(2-piridiletinil)minociclina, minociclina 9-yodo, minociclina 9-butilacrilato, 9-naftilo minociclina urea, 9-cloroacetil minociclina, 9-neopentil minociclina carbamato, 9-ciclopenteno minociclina, benzofuranilo minociclina, 9-(fenilpropiononeamino)minociclina, 9-tosilamino minociclina, 9-(2-metoxi-3-piridil) minociclina, 9-(N-2'-hidroxidecil-9'-eno-amino)minociclina, N-t-butil-minociclina, 9-BOC-NH minociclina, 9-(N-2'-hidroxibutilamino) minociclina, 9-(N-3-cloro,2-hidroxiopropilamino)minociclina, 9-fenil minociclina, 9-p-tolil minociclina, 9-3'-nitrofenil minociclina, 9-(4-nitrofeniletinil)minociclina, 9-(3-aminofenil) minociclina, 9-(4-cloro,2-trifluorometilfenil)minociclina urea, 9-(p-metoxifenil) minociclina, 9-(4'-metoxifenil)minociclina, 9-(3,4-metilenodioxifenil)minociclina, 9-(4'-cianofenil)minociclina, 9-(4'-carboxifenil)minociclina, 9-(3-formilfenil) minociclina, 9-(4'-t-butilfenil)minociclina, 9-(3-clorofenil)minociclina, 9-(2',4'-difluorofenil) minociclina, 9-(3,4-difluorofenil)minociclina, 9-(4'-clorofenil) minociclina, 9-(3,4-diclorofenil)minociclina, 9-(4'-trifluorometilfenil)minociclina, 9-(3-etoxifenil)minociclina, 9-(4-carboximetilfenil)minociclina, 9-(feniletinil) minociclina, 9-(3-hidroxifeniletinil)minociclina, 9-(p-toliletinil)minociclina, 9-(p-metoxifeniletinil) minociclina, 9-etinil minociclina, 9-(p-fluorotinil)minociclina, 9-(trimetilsililetinil) minociclina, 9-(propionil)minociclina, 9-(ciclohexeniletinil) minociclina, 9-(1-ciclohexil-1-hidroxitetinil)minociclina, 9-propilglicinaetiléster minociclina HCl, o 9-metilglicinaetiléster minociclina, 9-estireno minociclina, 9-4'-fluoroestireno minociclina, 9-2-tiofeno minociclina, 9-(5'-cloro-2'-tiofeno)minociclina, 9-(p-metoxifenilaminofosfo) minociclina, 9-(fenilaminofosfo)minociclina, 9-(p-metoxifenilaminofosfo) minociclina, o 9-(fenilaminofosfo)minociclina.

25

30

35

77. Un método de tratamiento de un estado sensible a la tetraciclina en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de minociclina 9-sustituido del para 75 o 76, de manera que se trate dicho estado sensible a la tetraciclina en dicho sujeto.

40

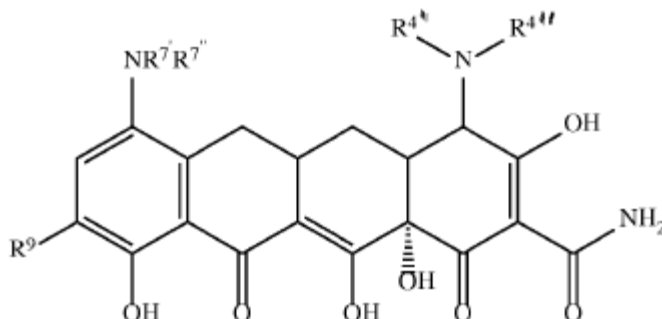
78. El método del para 77, en la que dicho estado sensible a la tetraciclina es una infección bacteriana.

79. El método del para 78, en la que dicha infección bacteriana se asocia con *E. coli*, *S. aureus*, o *E. faecalis*.

80. El método del para 78, en la que dicha infección bacteriana es resistente a otros antibióticos de tetraciclina.
81. El método del para 77, en la que dicho compuesto se administra con un portador farmacéuticamente aceptable.
82. Un compuesto de minociclina seleccionado del grupo enumerado en la tabla 1.
83. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del para, 75, 76, o 82 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de minociclina que tiene la siguiente fórmula:



en la que:

5 R^4 , R^4' , R^7 y R^7'' son cada uno alquilo C_1 - C_5 ;

R^9 es metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, alquilo sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, arilalquilo, arilalquinilo, tionitroso, alquilamino no sustituido o sustituido o $-(CH_2)_1-3NR^{9c}C(=Z')ZR^{9a}$, en el que dicho alquilo sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquenilcarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, azido, heterocíclico, alquilarilo, fenilo y heteroarilo;

Z es CR^{9d} , R^{9e} , S, NR^{9b} u O;

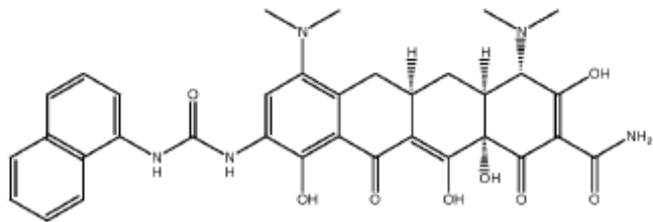
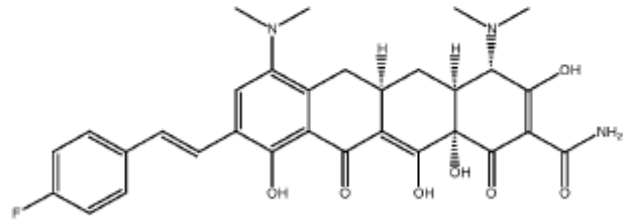
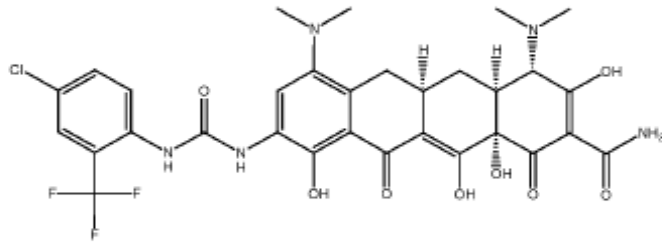
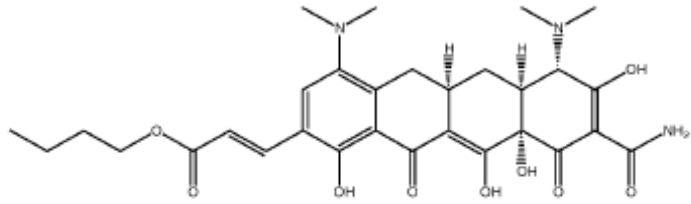
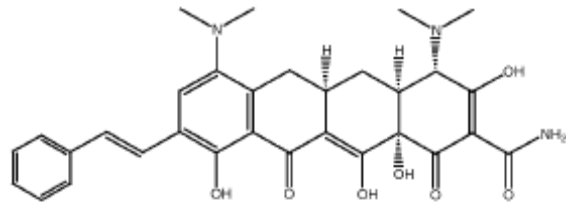
Z' es NR^{9f} , O o S; y

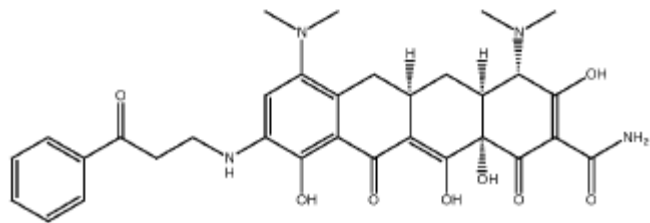
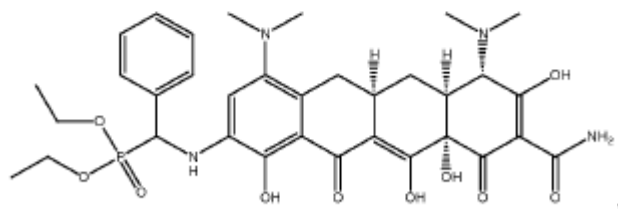
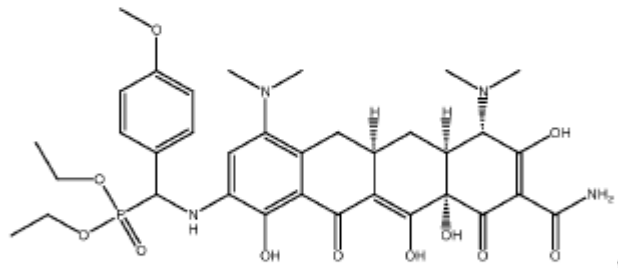
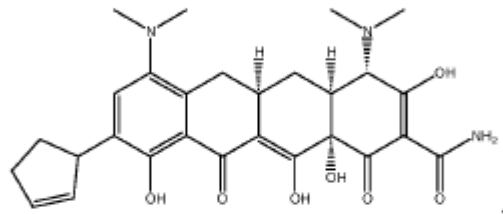
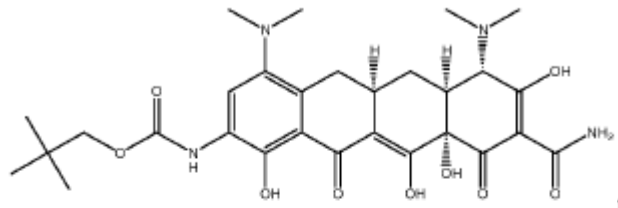
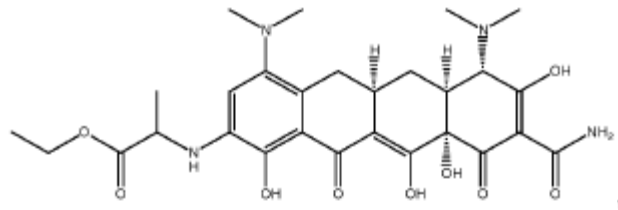
15 R^{9a} es hidrógeno, acilo, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, alcoxi no sustituido o sustituido, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo no sustituido o sustituido, heterocíclico no sustituido o sustituido, heteroaromático no sustituido o sustituido;

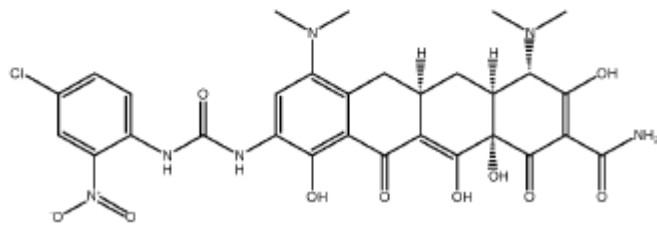
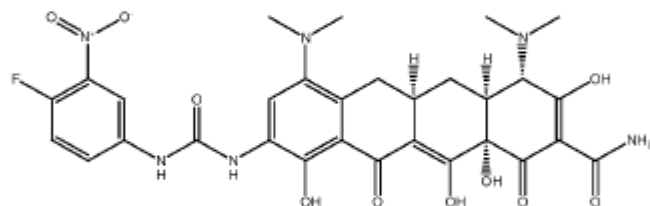
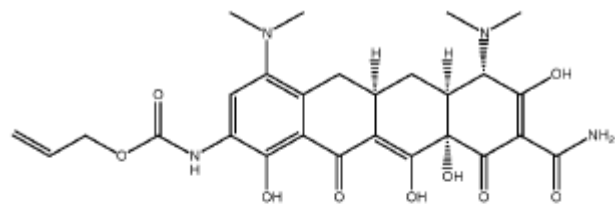
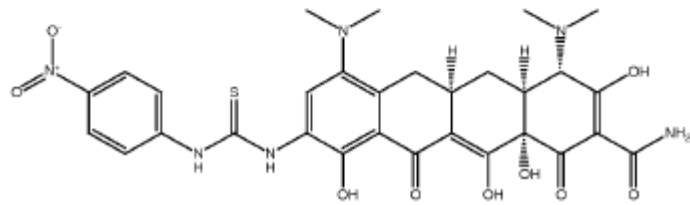
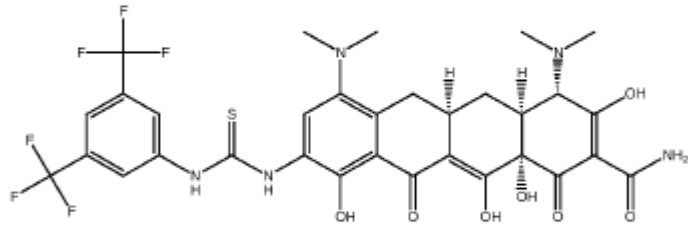
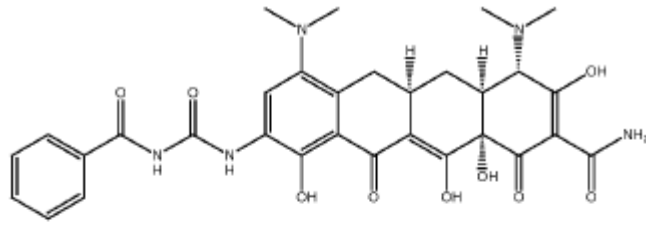
R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} son cada uno independientemente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, heteroaromático;

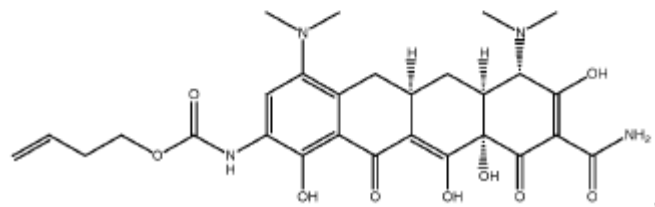
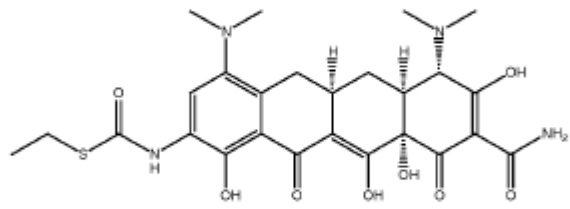
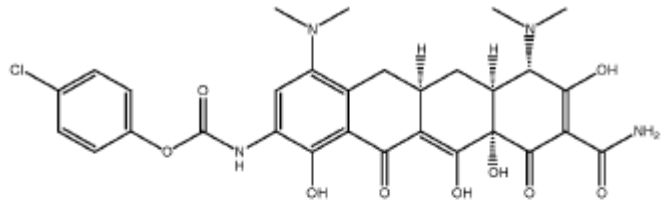
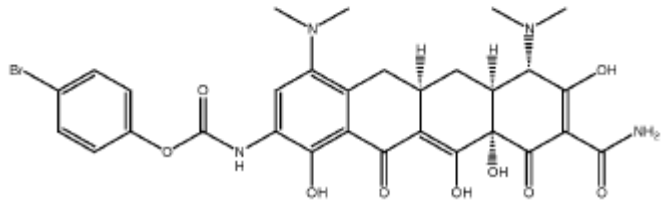
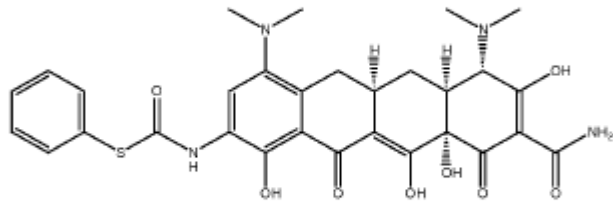
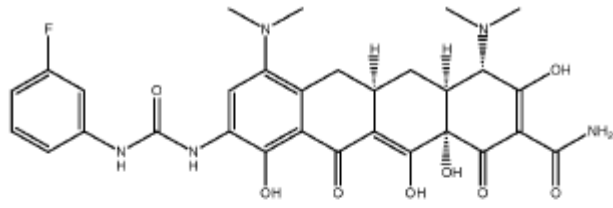
20 o

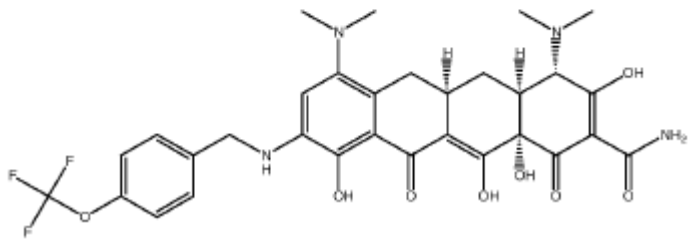
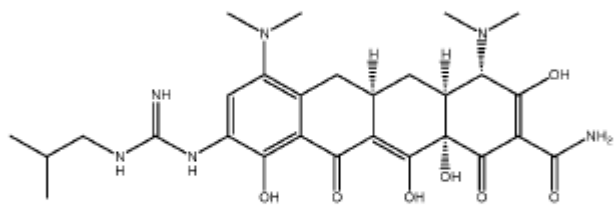
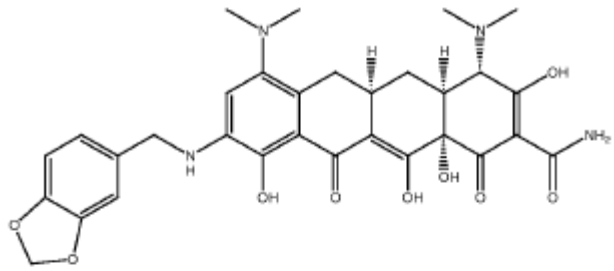
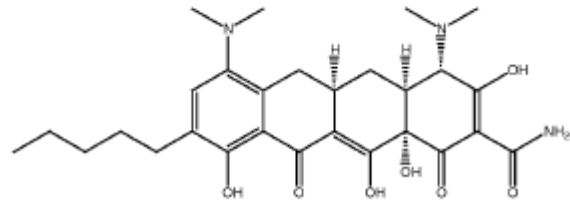
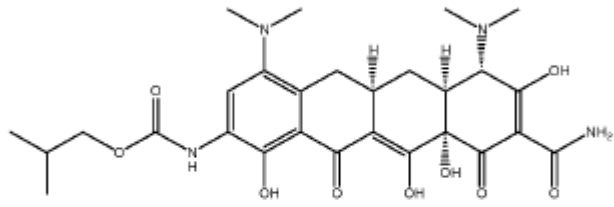
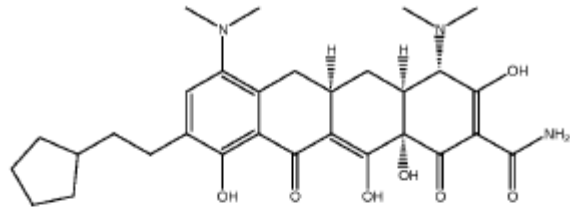
un compuesto de minociclina seleccionado de entre los siguientes:

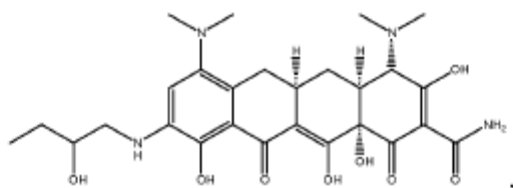
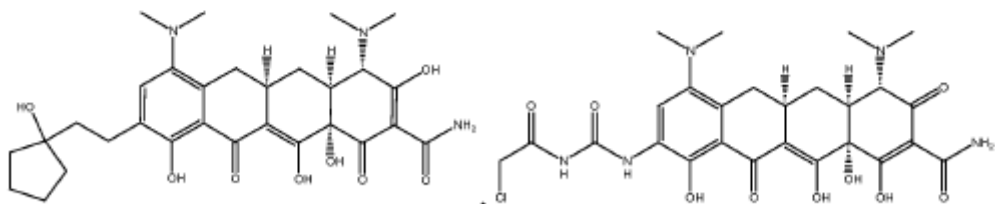
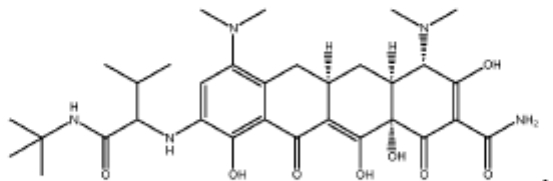
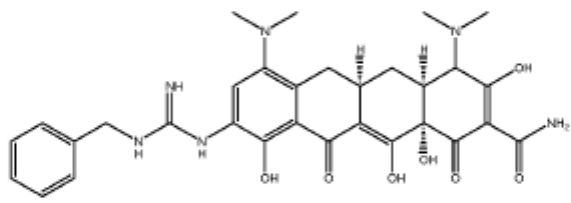
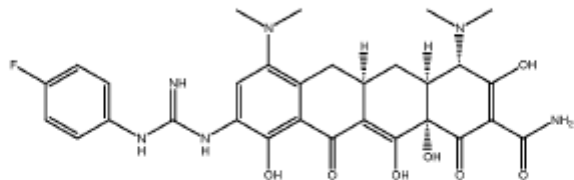
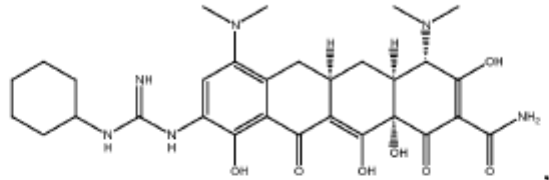
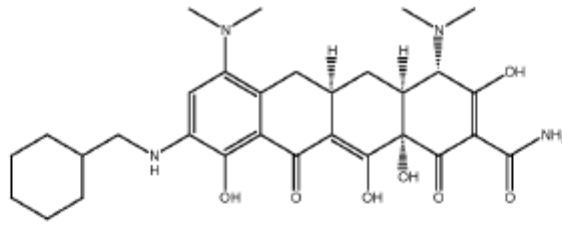


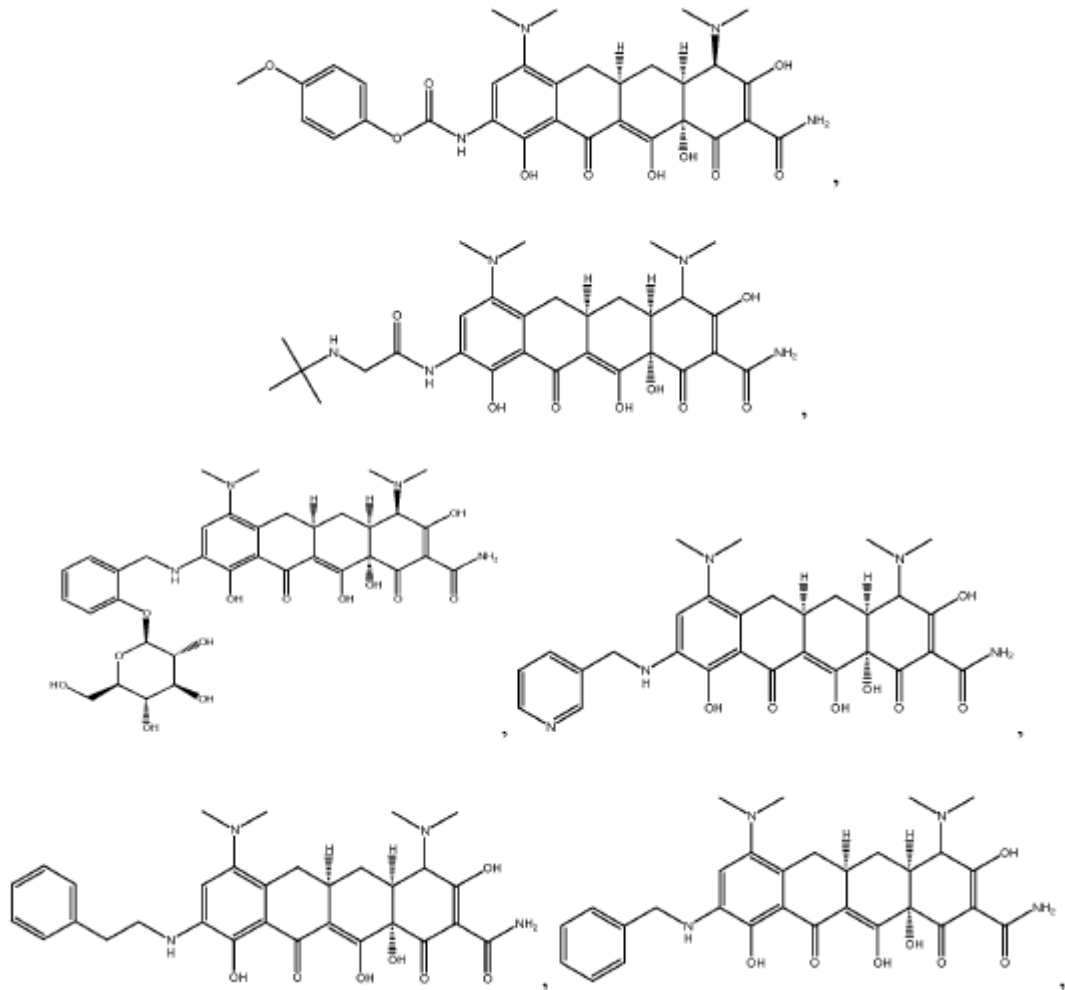




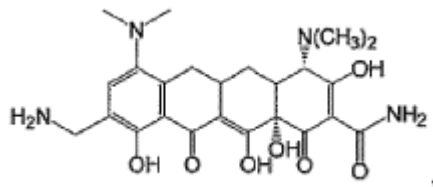








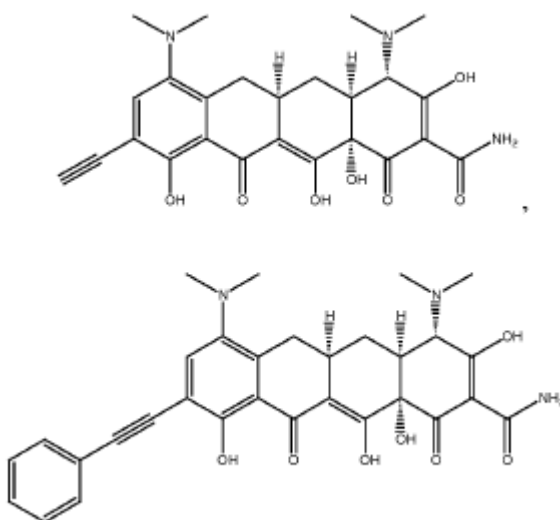
5 y

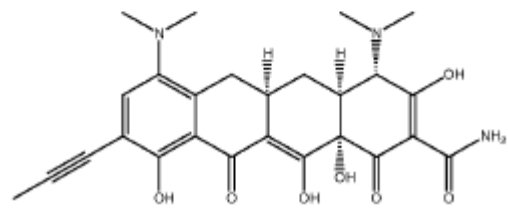
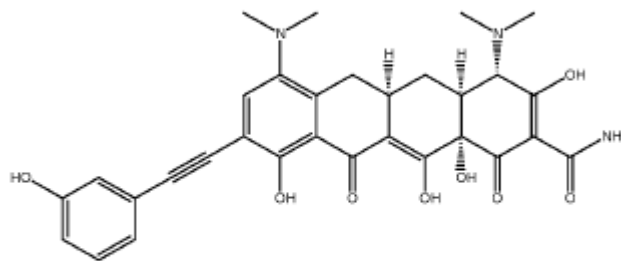
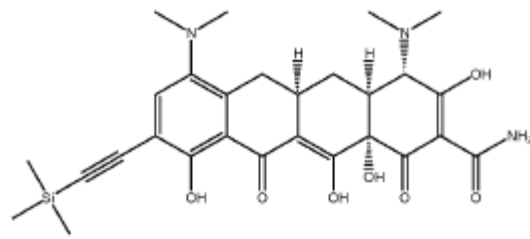
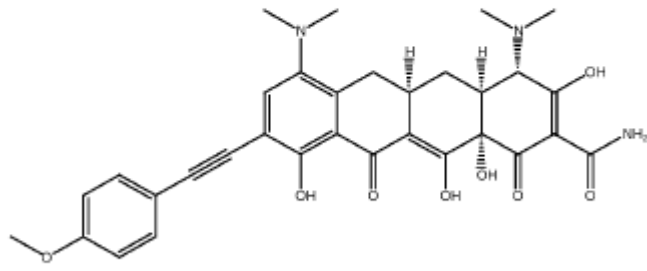
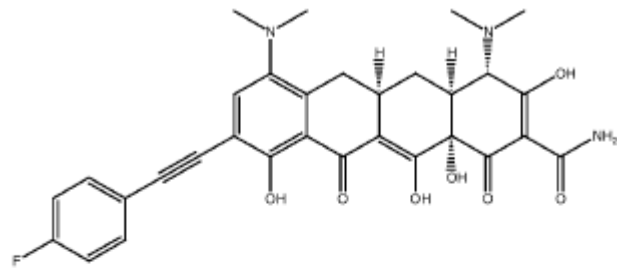


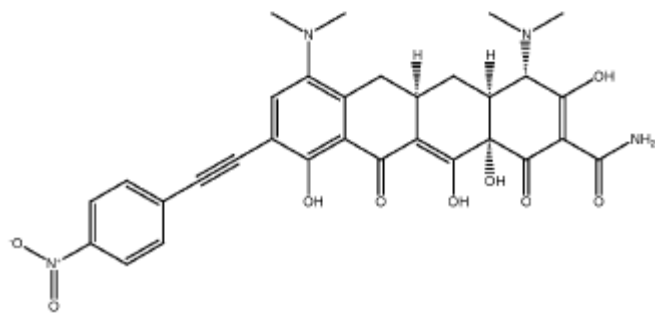
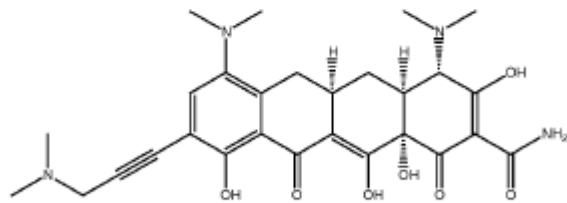
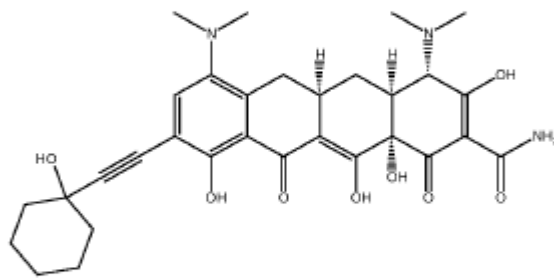
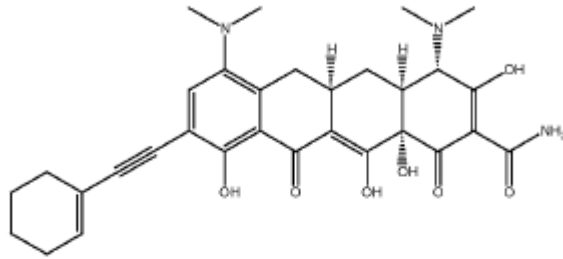
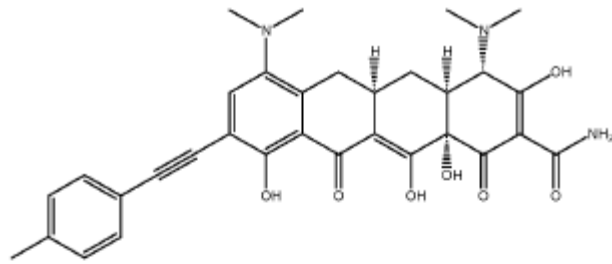
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

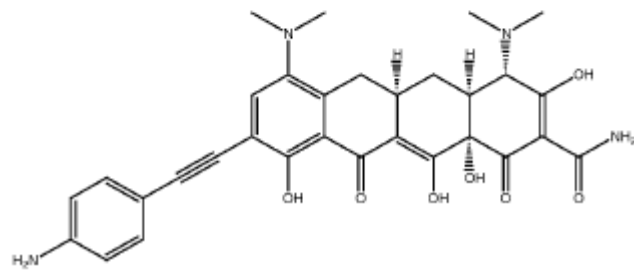
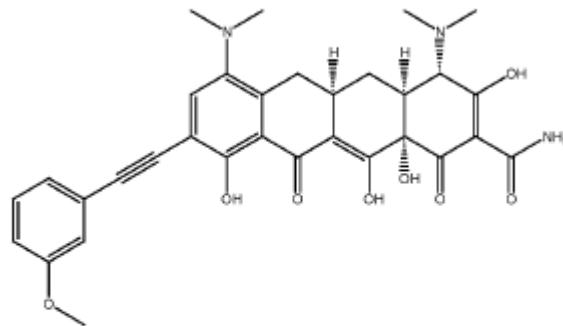
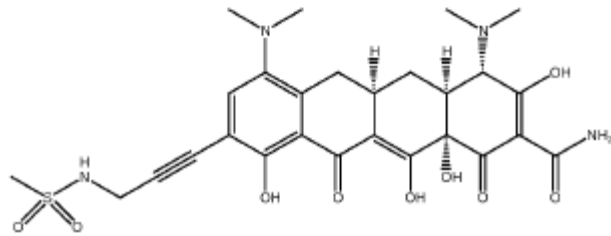
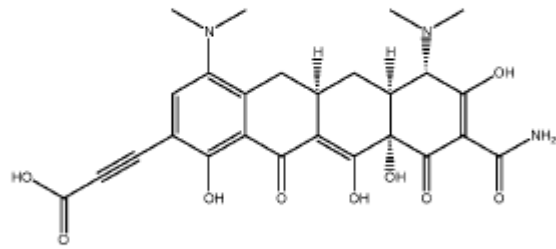
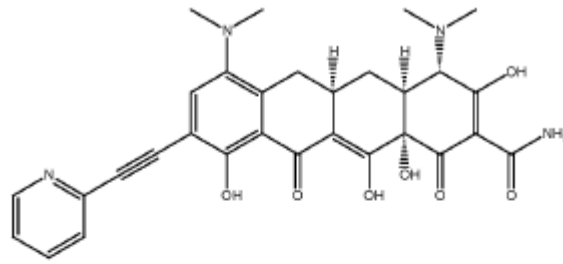
2. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 1, en la que R^{4'}, R^{4''}, R^{7'} y R^{7''} son cada uno metilo.
3. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 1 o 2, en el que R⁹ es alquínilo sustituido o no sustituido.
- 10 4. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 3, en el que dicho grupo alquínilo sustituido está sustituido con arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, cicloalquenilo, carboxilato, sílilo, aralquilo o alquiloicarbonilo.

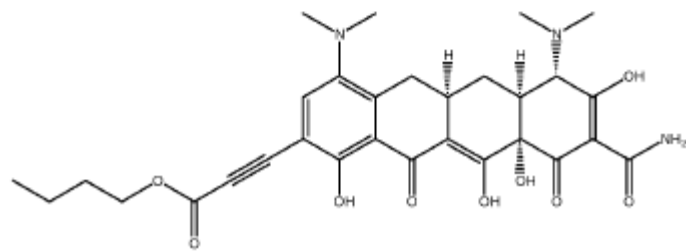
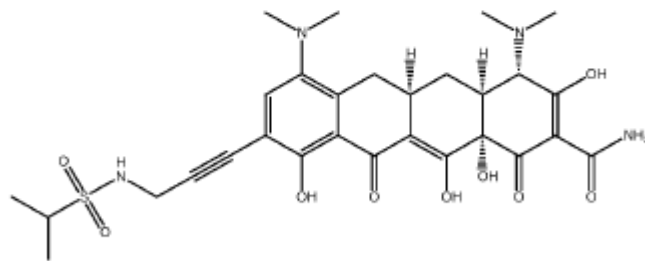
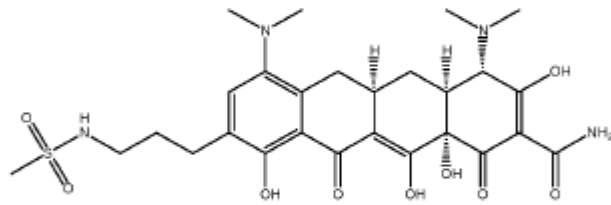
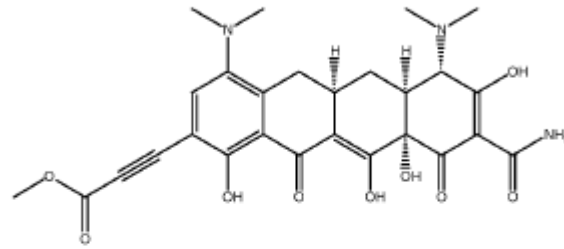
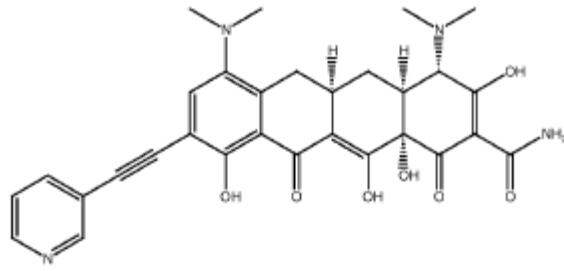
5. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 1 o 2, en el que R⁹ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquenilcarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, azido, heterociclilo, alquilarilo, fenilo y heteroarilo.
6. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 1 o 2, en el que R⁹ es -CH₂NHC(=Z')Z^{R^{9a}}.
7. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 1 o 6, en el que Z' es S u O.
8. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 1, 6 o 7, en el que Z es NH, O o S.
9. Un compuesto de minociclina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6-8, en el que R^{9a} alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o arilcarbonilo.
10. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 9, en el que dicho arilo es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcocarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, acetilo, alquilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.
11. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 9, en el que dicho alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcocarbonilo, sililo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfato, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, alquenilo, heterociclilo, alquilarilo, arilo y heteroarilo.
12. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 6, en el que Z' es NH, Z es NH y R^{9a} es alquilo no sustituido o sustituido.
13. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

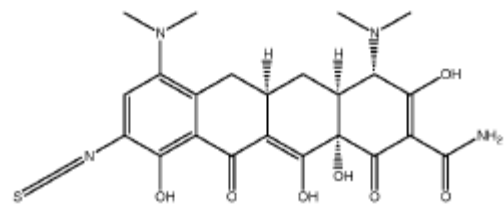
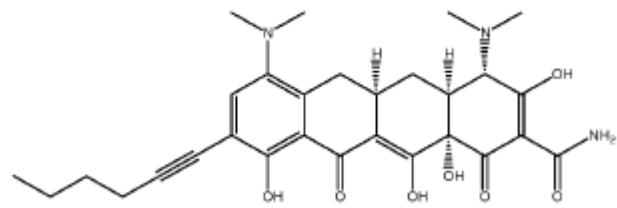
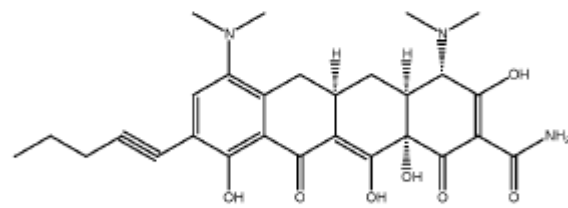
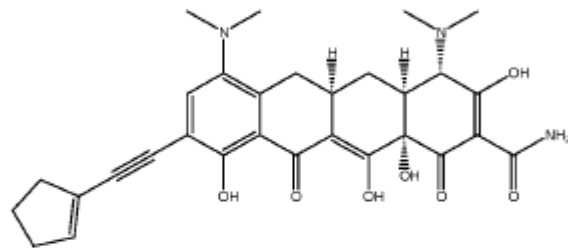
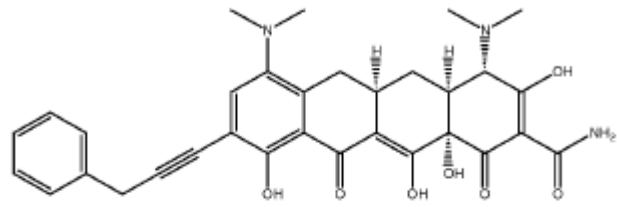
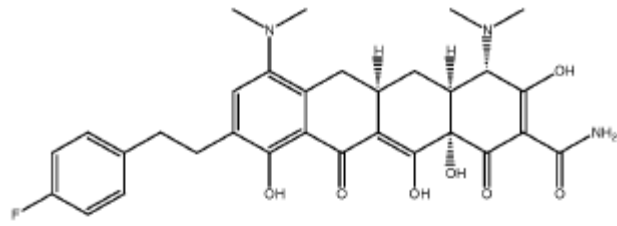


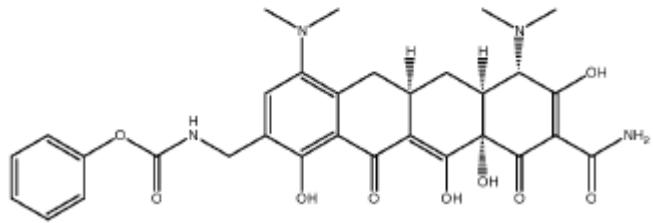
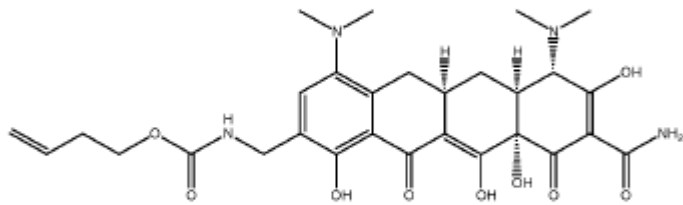
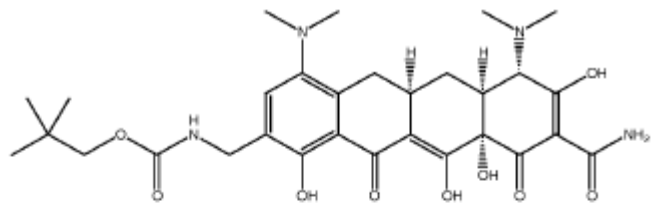
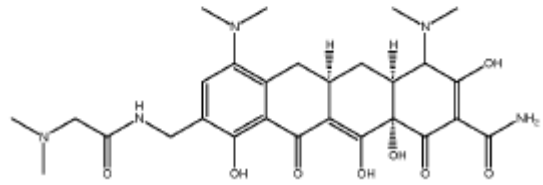
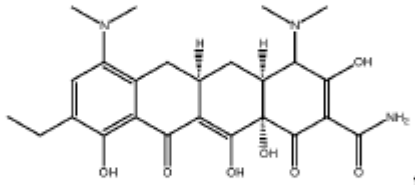
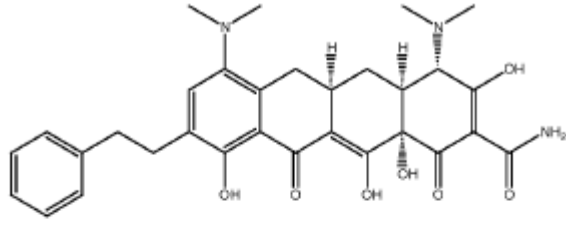


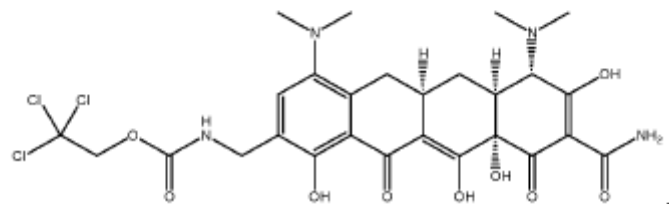
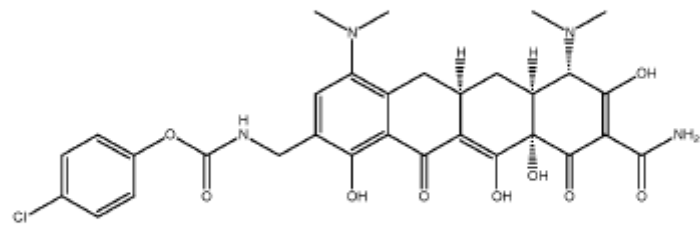
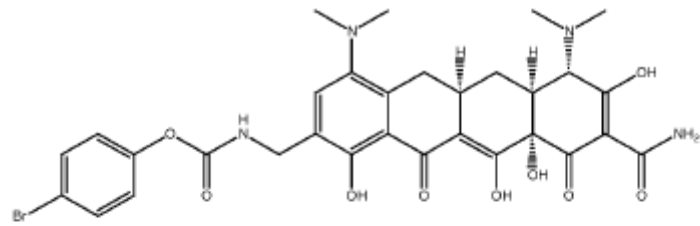
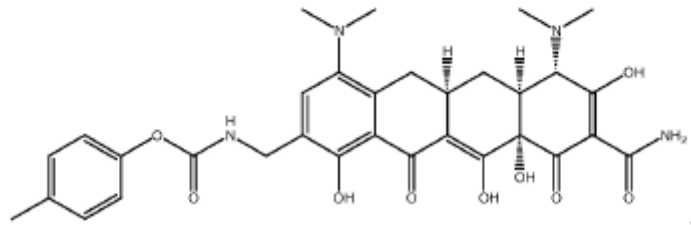
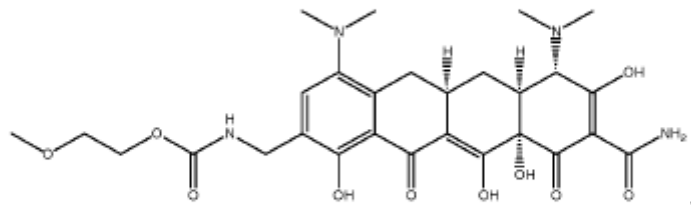
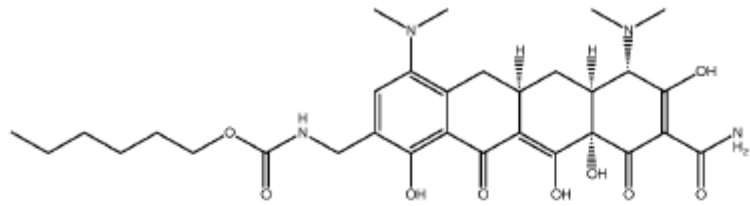


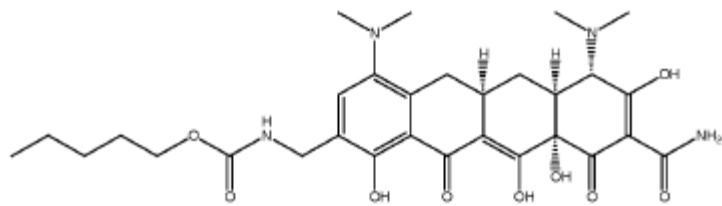
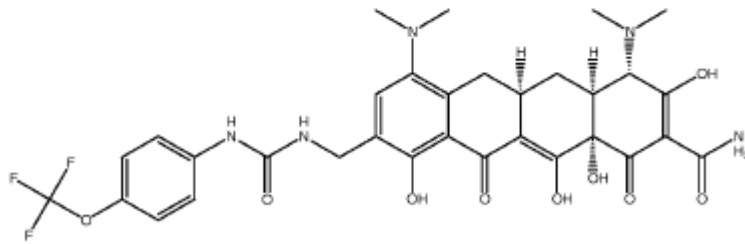
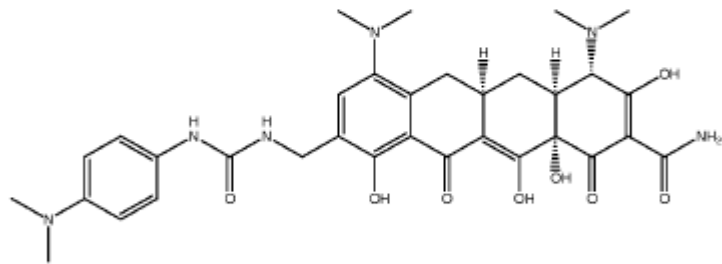
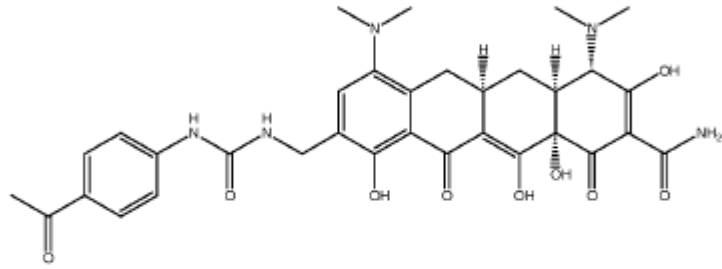
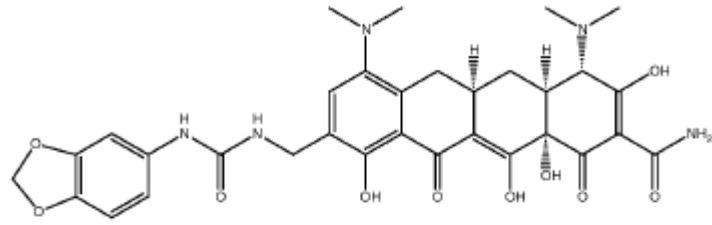
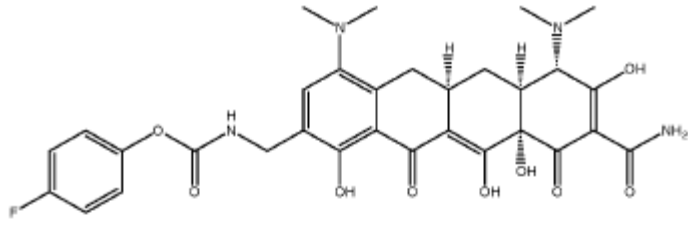


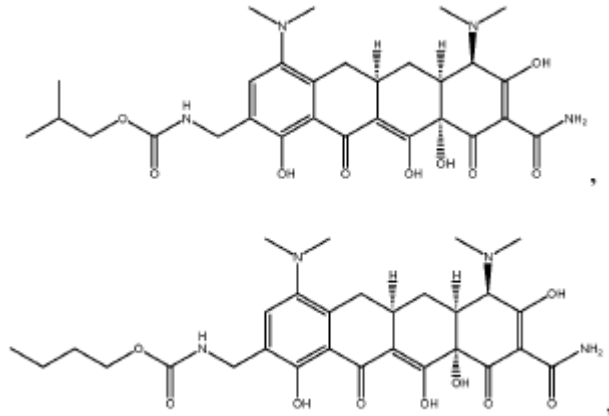




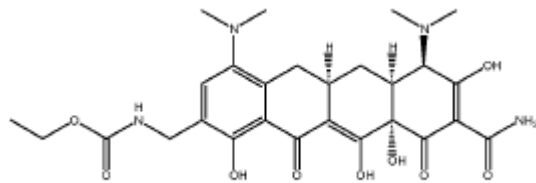






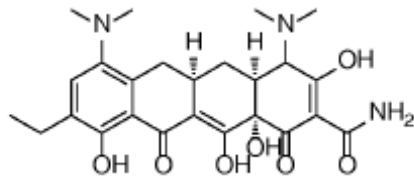


y



5

14. Un compuesto de minociclina según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es



15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de tetraciclina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 16. Un compuesto de tetraciclina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una composición farmacéutica según la reivindicación 15 para uso en terapia.

17. Un compuesto de tetraciclina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una composición farmacéutica según la reivindicación 15, para uso en el tratamiento de un estado sensible a la tetraciclina en un mamífero que es una infección bacteriana.

15 18. Un compuesto de tetraciclina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una composición farmacéutica según la reivindicación 15 para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias de la piel.