

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 725**

51 Int. Cl.:

A61K 31/65 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 237/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2007 PCT/US2007/026220**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2008 WO08079363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07870927 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2120963**

54 Título: **Compuestos de tetraciclina sustituida para el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel**

30 Prioridad:
21.12.2006 US 876434 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2019

73 Titular/es:
**PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
75 Park Plaza
Boston, MA 02116, US**

72 Inventor/es:
**ASSEFA, HAREGEWEIN;
BHATIA, BEENA;
DRAPER, MICHAEL;
HONEYMAN, LAURA;
MOLNAR, DENNIS P. y
KIM, OAK, K.**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 701 725 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 tetraciclina sustituida para el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel.

Antecedentes de la invención

5 El acné es un trastorno que resulta de las acciones de las hormonas en las glándulas sebáceas, que provoca obstrucción de los poros y brotes de lesiones, comúnmente llamados granos. Prácticamente 17 millones de personas en Estados Unidos padecen acné, convirtiéndolo en la enfermedad de la piel más frecuente. El acné intenso puede provocar cicatrices deformantes permanentes.

10 El acné se describe como un trastorno de las unidades pilosebáceas (PSU). Las PSU se encuentran en la mayor parte del cuerpo y consisten en una glándula sebácea conectada a un canal, llamado folículo, que contiene un vello fino. Estas unidades son más numerosas en el rostro, la parte superior de la espalda y el tórax. Las glándulas sebáceas crean una sustancia oleosa llamada sebo que normalmente sale a la superficie de la piel a través de la abertura del folículo, también llamada poro. Las células llamadas queratinocitos recubren el folículo.

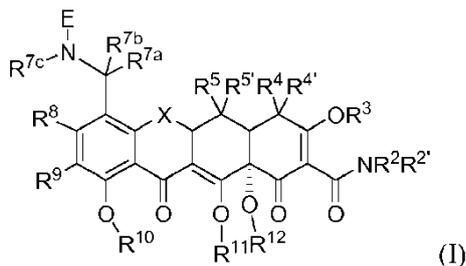
15 El vello, el sebo y los queratinocitos que rellenan el folículo estrecho pueden producir un tapón, que es un signo temprano de acné. El tapón previene que el sebo llegue a la superficie de la piel a través de un poro. La mezcla de aceite y células permite que las bacterias *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) que normalmente habitan en la piel crezcan en los folículos taponados. Las bacterias producen sustancias químicas y enzimas y atraen a los glóbulos blancos que causan inflamación. Luego la pared del folículo obstruido se rompe, el sebo, las células desprendidas de la piel y las bacterias se diseminan en los tejidos aledaños, provocando lesiones o granos.

20 Para pacientes con acné moderado a intenso, el médico por lo general receta antibióticos orales. Se cree que los antibióticos orales ayudan a controlar el acné frenando el desarrollo de bacterias y reduciendo la inflamación. Se han usado las tetraciclinas debido a sus propiedades antibacterianas y antiinflamatorias.

Sumario de la invención

25 La presente invención se refiere, por lo menos en parte, a un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de tetraciclina sustituida al sujeto. Ventajosamente los compuestos de tetraciclinas sustituidas utilizados en la invención presentan una o más de las siguientes características: 1) actividad antibacteriana de espectro estrecho contra bacterias grampositivas; 2) actividad antiinflamatoria; 3) menos fototoxicidad que la doxiciclina; y 4) a nivel oxidativo, más estabilidad que la minociclina.

30 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de tetraciclina sustituida de fórmula I:



en donde

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

35 E es $\text{NR}^{7d}\text{R}^{7e}$ u OR^{7f} ;

W es O, S, NR^{7h} o $\text{CR}^{7i}\text{R}^{7j}$;

W' es O, S o NR^{7k} ;

R^2 , R^2 , R^4 , R^{4a} y R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

40 R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno

R^4 es $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, halógeno o hidrógeno;

R⁵ y R^{5'} son cada uno en forma independiente hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanóilo, aroílo, alcaroílo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carboniloxi o aril carboniloxi;

5 R⁶ y R^{6'} son cada uno en forma independiente hidrógeno, metileno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} y R^{7f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilo, arilo, arilalquilo, alquilcarboniloxi o arilcarboniloxi, o R^{7c} y R^{7d} o R^{7c} y R^{7f} se unen para formar un anillo;

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

R⁹ es hidrógeno, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, aminoalquilo, amido, arilalquenilo, arilalquinilo, tionitroso o $-(CH_2)_{0-3}(NR^{9c})_{0-1}C(=Z')ZR^{9a}$;

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

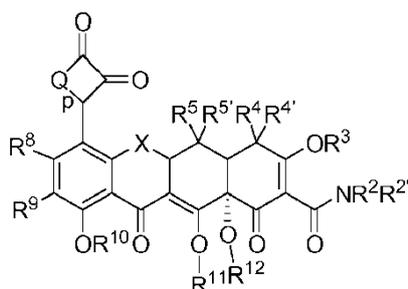
Z' es O, S o NR^{9f};

15 R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} y R^{9f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

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

20 Y' e Y son cada uno en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrilo, amino, amido, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, o un arilalquilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de tetraciclina sustituida de fórmula VI:



25 (VI)

en donde

X es CHC(R¹³Y'Y), CR⁶R^{6'}, C=CR⁶R^{6'}, S, NR⁶ u O;

p es un enlace sencillo o un doble enlace;

Q es CR^{7s} cuando p es un doble enlace o Q es CR^{7s'}R^{7s''} cuando p es un enlace sencillo;

30 R², R^{2'}, R⁴, R^{4a} y R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

R³, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno hidrógeno

R⁴ es NR^{4a}R^{4b}, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, halógeno o hidrógeno;

35 R⁵ y R^{5'} son cada uno en forma independiente hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanóilo, aroílo, alcaroílo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carboniloxi o aril carboniloxi;

R⁶ y R^{6'} son cada uno en forma independiente hidrógeno, metileno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;

R^{7s} , $R^{7s'}$ y $R^{7s''}$ son cada uno hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo, alquilamino, arilo, acilo, arilalquilo, alquil carboniloxi o arilcarboniloxi;

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

5 R^9 es hidrógeno, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, aminoalquilo, amido, arilalquenilo, arilalquinilo, tionitroso o $-(CH_2)_{0-3}(NR^{9c})_{0-1}C(=Z')ZR^{9a}$;

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

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

10 R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo; y

15 Y' e Y son cada uno en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrilo, amino, amido, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de tetraciclina sustituida para el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel, en donde dicho compuesto es de fórmula I o VI.

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 es una comparación gráfica de la modulación de inflamación inducida por carragenano en el modelo de edema de pata de rata entre minociclina y el compuesto P.

Descripción detallada de la invención

25 De acuerdo con el primero y segundo aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel en un sujeto, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de tetraciclina sustituida al sujeto. Ventajosamente, el compuesto de tetraciclina utilizado en la invención tiene una o más de las siguientes características: 1) actividad antibacteriana de espectro estrecho contra bacterias grampositivas; 2) actividad antiinflamatoria; 3) una fototoxicidad inferior o igual a la doxiciclina; y 4) un potencial oxidativo inferior o igual a la minociclina.

30 La expresión "trastorno inflamatorio de la piel" incluye, por ejemplo, eczema, dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenoso, acné y rosácea.

El término "sujeto" incluye animales (p. ej., mamíferos, p. ej., gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, ovejas, roedores, conejos, ardillas, osos, primates (p. ej., chimpancés, gorilas, y seres humanos)) que podrían padecer (o que actualmente padecen) un trastorno inflamatorio de la piel. También incluye modelos de animales transgénicos.

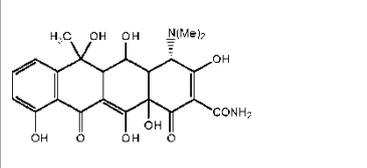
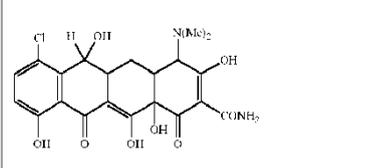
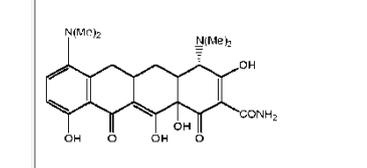
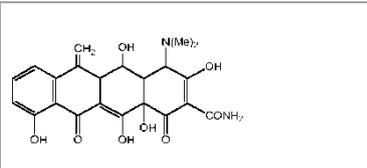
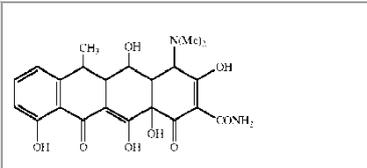
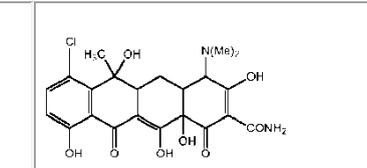
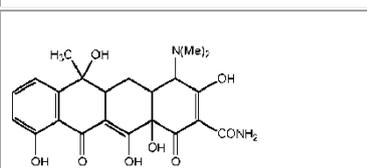
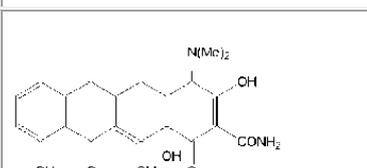
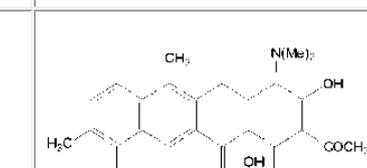
35 El término "tratado", "tratar" o "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos inflamatorios de la piel. El tratamiento incluye la disminución o mitigación de por lo menos uno de los síntomas asociados con un trastorno inflamatorio de la piel. Por ejemplo, el tratamiento puede disminuir uno o varios síntomas del trastorno inflamatorio de la piel o la erradicación completa del trastorno inflamatorio de la piel.

40 La expresión "cantidad eficaz" del compuesto de tetraciclina es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir el trastorno inflamatorio de la piel en un sujeto, p. ej., prevenir los distintos síntomas del trastorno inflamatorio de la piel. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la talla y el peso del sujeto, el tipo de trastorno inflamatorio de la piel, o el compuesto de tetraciclina particular. Por ejemplo, la elección del compuesto de tetraciclina puede afectar lo que constituye una "cantidad eficaz". Un experto en la técnica sería capaz de estudiar los factores anteriormente mencionados y tomar la determinación con respecto a la cantidad eficaz del compuesto de tetraciclina sin experimentación indebida.

45 La expresión "compuesto de tetraciclina" incluye compuestos de tetraciclina sustituida o compuestos con una estructura anular similar a la tetraciclina. Los ejemplos de compuestos de tetraciclina incluyen: clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, sanciclina, quelocardin, rolitetraciclina, limeciclina, apiciclina; clomociclina, guameciclina, megluciclina, mepiliciclina, penimepiciclina, pipaciclina, etamociclina, penimociclina, etc. También se incluyen otros derivados y análogos que comprenden una estructura de cuatro anillos similar (véase Rogalski,

"Chemical Modifications of Tetracyclines", cuyo contenido total se incorpora a la presente memoria por referencia). La Tabla 1 ilustra tetraciclina y varios derivados conocidos de tetraciclina.

Tabla 1

| | | |
|--|--|---|
|  |  |  |
| Oxitetraciclina | Demeclociclina | Minociclina |
|  |  |  |
| Metaciclina | Doxiciclina | Clortetraciclina |
|  |  |  |
| Tetraciclina | Sanciclina | Quelocardin |

- 5 Otros compuestos de tetraciclina que se pueden modificar incluyen, pero no se limitan a , 6-demetil-6-deoxi-4-dedimetilaminotetraciclina; tetraciclino-pirazol; 7-cloro-4-dedimetilaminotetraciclina; 4-hidroxi-4-dedimetilaminotetraciclina; 12 α -desoxi-4-dedimetilaminotetraciclina; 5-hidroxi-6 α -desoxi-4-dedimetilaminotetraciclina; 4-dedimetilamino-12 α -desoxianhidrotetraciclina; 7-dimetilamino-6-demetil-6-desoxi-4-dedimetilaminotetraciclina; tetraciclino-nitrilo; 4-oxo-4-dedimetilaminotetraciclina 4,6-hemicetal; 4-oxo-11a Cl-4-dedimetilaminotetraciclina-4,6-hemicetal; 5a,6-anhidro-4-hidrazon-4-dedimetilamino tetraciclina; 4-hidroxiimino-4-dedimetilamino tetraciclina; 4-hidroxiimino-4-dedimetilamino 5a,6-anhidrotetraciclina; 4-amino-4-dedimetilamino-5a,6 anhidrotetraciclina; 4-metilamino-4-dedimetilamino tetraciclina; 4-hidrazono-11a-cloro-6-desoxi-6-demetil-6-metileno-4-dedimetilamino tetraciclina; compuestos de tetraciclina y amonio cuaternario; anhidrotetraciclina betaínas; 4-hidroxi-6-metil pretetramidas; 4-ceto tetraciclina; 5-ceto tetraciclina; 5a, 11a dehidro tetraciclina; 11a Cl-6, 12 hemicetal tetraciclina; 11a Cl-6-metileno tetraciclina; 6, 13 diol tetraciclina; 6-benciltiometileno tetraciclina; 7, 11a -dicloro-6-fluoro-metil-6-desoxi tetraciclina; 6-fluoro (α)-6-demetil-6-desoxi tetraciclina; 6-fluoro (β)-6-demetil-6-desoxi tetraciclina; 6- α acetoxi-6-demetil tetraciclina; 6- β acetoxi-6-demetil tetraciclina; 7, 13-epitiotetraciclina; oxitetraciclina; pirazolotetraciclina; 11a halógenos de tetraciclina; 12a formilo y otros ésteres de tetraciclina; 5, 12a ésteres de tetraciclina; 10, 12a- diésteres de tetraciclina; isotetraciclina; 12-a-desoxianhidro tetraciclina; 6-demetil-12a-desoxi-7-cloroanhidrotetraciclina; B-nortetraciclina; 7-metoxi-6-demetil-6-desoxitetraciclina; 6-demetil-6-desoxi-5a-epitetraciclina; 8-hidroxi-6-demetil-6-desoxi tetraciclina; monardeno; cromociclina; 5a metil-6-demetil-6-desoxi tetraciclina; 6-oxa tetraciclina y 6 tia tetraciclina.

La expresión "compuesto de tetraciclina sustituida" incluye compuestos de tetraciclina con uno o más sustituyentes adicionales, p. ej., en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a, 12, 12a o 13 o en cualquier otra posición que permita que el compuesto de tetraciclina sustituida realice la función para la que está destinado, p. ej., tratar un trastorno de la piel. Los compuestos de tetraciclina para uso en la invención son compuestos de fórmula I o VI. No se incluyen minociclina insustituida, doxiciclina insustituida ni sanciclina.

En una realización, el compuesto de tetraciclina sustituida tiene un valor MIC (p. ej., según lo medido en el Ejemplo 2) entre aproximadamente 0,001 y 64 μ g/ml, preferiblemente entre aproximadamente 0,001 y 16 μ g/ml y más preferiblemente entre aproximadamente 0,001 y 4 μ g/ml.

El compuesto de tetraciclina sustituida puede exhibir actividad antibacteriana. En otra realización, el compuesto de tetraciclina sustituida exhibe actividad antiinflamatoria. El compuesto de tetraciclina sustituida puede exhibir tanto actividad antibacteriana como antiinflamatoria. La expresión "actividad antiinflamatoria" incluye actividad que previene, reduce o mitiga los síntomas de inflamación aguda o crónica. Los compuestos de tetraciclina sustituida para uso en la invención pueden tratar, prevenir, reducir o mitigar los síntomas de inflamación (p. ej., enrojecimiento, hinchazón, calor, dolor, pérdida de funcionamiento, destrucción de tejido, etc.) y/o pueden afectar las vías bioquímicas que causan inflamación en el organismo para tratar, prevenir, reducir o aliviar la inflamación.

Los compuestos de tetraciclina sustituida para uso en la invención pueden tener una o más; dos o más; tres o más; o todas las siguientes características: 1) actividad antibacteriana de espectro estrecho; 2) actividad antiinflamatoria; 3) una fototoxicidad inferior o igual a doxiciclina y 4) un potencial oxidativo inferior o igual a minociclina.

El compuesto de tetraciclina sustituida puede tener una actividad antibiótica de espectro estrecho. La expresión "espectro estrecho" incluye actividad contra tipos específicos de bacterias. Los compuestos de tetraciclina sustituida pueden exhibir mayor actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas que contra bacterias gramnegativas. Los ejemplos de bacterias grampositivas incluyen, por ejemplo, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. granulosum* y *P. acnes*.

En una realización, el compuesto de tetraciclina sustituida utilizado en la invención tiene un valor MIC de menos de 64 µg/ml, menos de 32 µg/ml, menos de 16 µg/ml, menos de 8 µg/ml, menos de 4 µg/ml o menos de 1 µg/ml contra bacterias grampositivas, p. ej., *P. acnes* y/o *P. granulosum*.

En una realización, el compuesto de tetraciclina sustituida utilizado en los métodos de la invención tiene una concentración inhibitoria mínima (MIC) inferior a aquella de doxiciclina o minociclina para *S. aureus*, *P. granulosum*, *S. pneumoniae* o *P. acnes*.

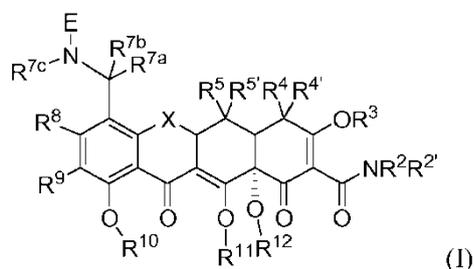
Los compuestos de tetraciclina para uso en la invención tienen actividad antibacteriana de espectro estrecho. La expresión "espectro estrecho" incluye compuestos de tetraciclina que no tienen actividad antibacteriana sustancial contra bacterias grampositivas, p. ej., compuestos de tetraciclina con un valor MIC de menos de aproximadamente 64 µg/ml, menos de aproximadamente 32 µg/ml, menos de aproximadamente 16 µg/ml, menos de aproximadamente 8 µg/ml, menos de aproximadamente 4 µg/ml o menos de aproximadamente 1 µg/ml contra *S. aureus*, *P. granulosum*, *P. acnes* o *S. pneumoniae* (p. ej., según lo ensayado en el estudio descrito en el Ejemplo 2).

La expresión "espectro estrecho" incluye compuestos de tetraciclina que no tienen actividad antibacteriana sustancial contra bacterias gramnegativas, p. ej., compuestos de tetraciclina con un valor MIC mayor que aproximadamente 1 µg/ml, mayor que aproximadamente 4 µg/ml, mayor que aproximadamente 8 µg/ml, mayor que aproximadamente 16 µg/ml, mayor que aproximadamente 32 µg/ml o mayor que aproximadamente 64 µg/ml contra bacterias gramnegativas como *E. coli* o *B. thetaiotaomicron* (p. ej., según lo ensayado en el estudio descrito en el Ejemplo 2).

En una realización, los compuestos de tetraciclina sustituida utilizados en la invención poseen actividad antiinflamatoria, p. ej., según lo determinado en el modelo de edema de pata de rata descrito en el Ejemplo 7.

Los compuestos de tetraciclina sustituida utilizados en la invención pueden tener una fototoxicidad igual o menor que aquella de doxiciclina (p. ej., según lo medido en el ensayo descrito en el Ejemplo 4). Los compuestos de tetraciclina sustituida empleados en la invención pueden tener un potencial oxidativo inferior o igual al potencial oxidativo de minociclina (p. ej., según lo medido en el ensayo descrito en el Ejemplo 5).

De acuerdo con un primer aspecto, el compuesto de tetraciclina sustituida de la invención es de la fórmula I:



en donde

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

E es $\text{NR}^{7d}\text{R}^{7e}$ u OR^{7f} ;

R^2 , $R^{2'}$, R^4 , R^{4a} y R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno

R^4 es $NR^{4a}R^{4b}$, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, halógeno o hidrógeno;

- 5 R^5 y $R^{5'}$ son cada uno en forma independiente hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanóilo, aroílo, alcaroílo, arilo, heteroaromático, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carboniloxi o aril carboniloxi;

R^6 y $R^{6'}$ son cada uno en forma independiente hidrógeno, metileno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;

- 10 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} y R^{7f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alilo, alquilo, alqueno, alquino, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilo, arilo, arilalquilo, alquilcarboniloxi o arilcarboniloxi, o R^{7c} y R^{7d} o R^{7c} y R^{7f} se unen para formar un anillo;

R^8 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;

- 15 R^9 es hidrógeno, nitro, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, aminoalquilo, amido, arilalqueno, arilalquino, tionitroso o $-(CH_2)_{0-3}(NR^{9c})_{0-1}C(=Z)ZR^{9a}$;

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

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

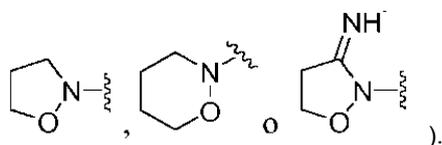
- 20 R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo; y

- 25 Y' e Y son cada uno en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrilo, amino, amido, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 En una realización, X es CR^6R^6 , R^4 es $NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} y R^{4b} son cada uno alquilo (p. ej., metilo); R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno; E es OR^{7f} ; R^{7f} es alilo (p. ej., $CH_2=CHCH_2-$) o alquilo (p. ej., etilo; isopropilo; t-butilo; alquilo sustituido con alcoxi (p. ej., metoxietilo); alquilo sustituido con halógeno (p. ej., alquilo sustituido con flúor, por ejemplo, FCH_2CH_2- ; F_2CHCH_2- ; CF_3CH_2- o CF_2H-); alquilcarbonilalquilo (p. ej., $CH_3CO(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero entre 0-6, por ejemplo 1); alcóxicarbonilalquilo (p. ej., $CH_3OCO(CH_2)_m-$, en donde m es un número entero entre 0-6, por ejemplo 1) o carboxilatoalquilo ($HOOC(CH_2)_q-$, en donde q es un número entero entre 0-6, por ejemplo 1).

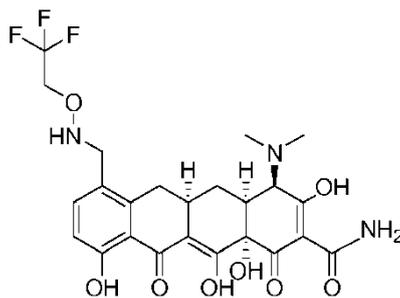
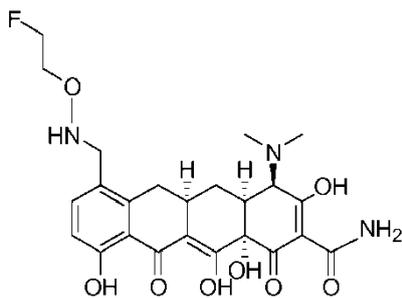
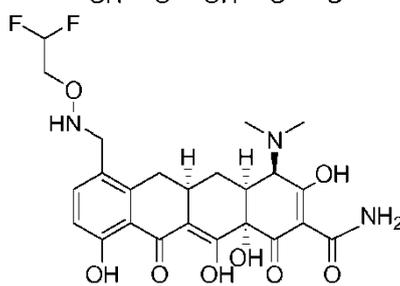
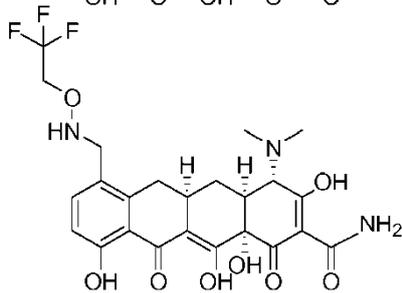
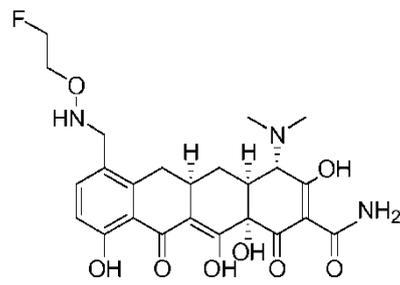
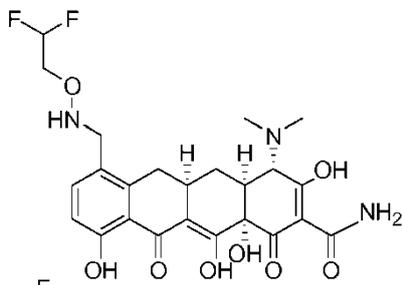
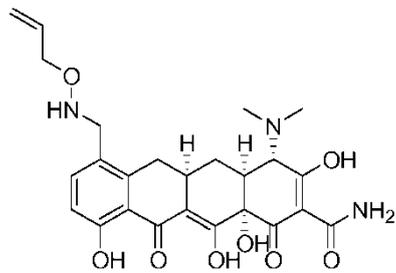
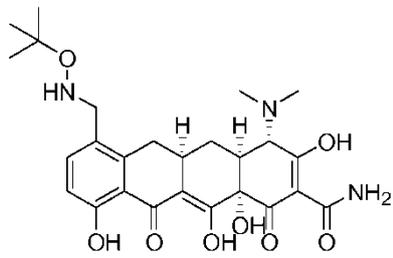
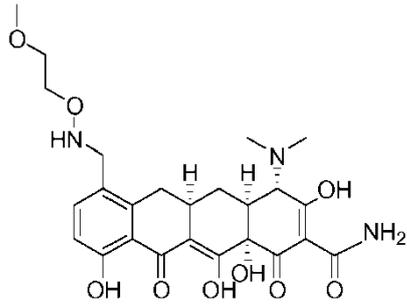
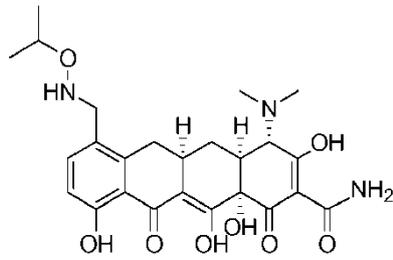
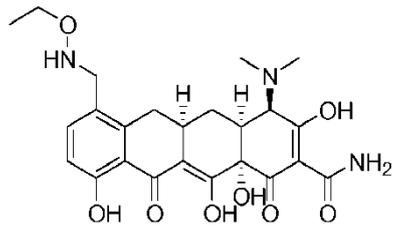
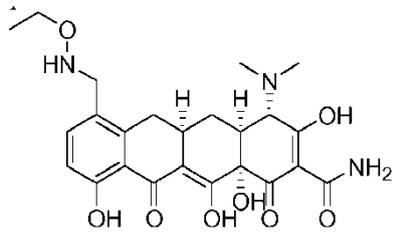
- 35 En una realización, X es CR^6R^6 , R^4 es $NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} y R^{4b} son cada uno alquilo (p. ej., metilo); R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno; E es OR^{7f} y R^{7c} y R^{7f} se unen para formar un anillo, por ejemplo, un anillo de 5 o 6 miembros (p. ej.,

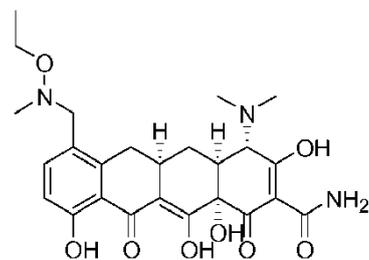
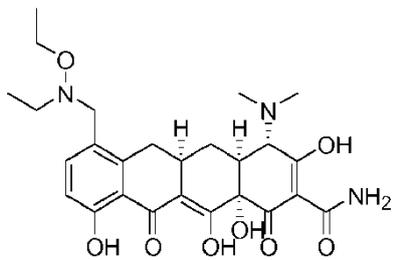
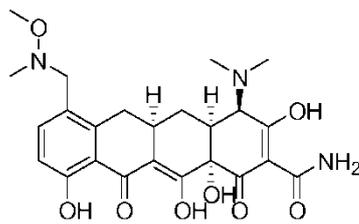
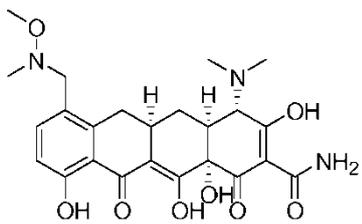
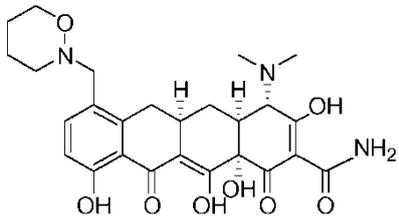
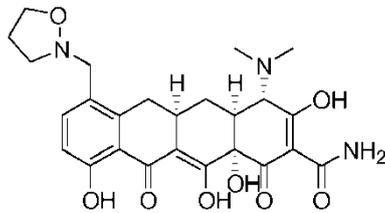
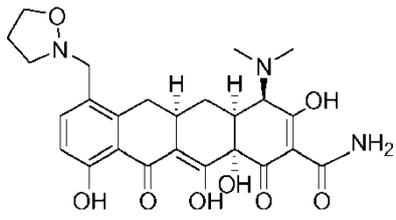
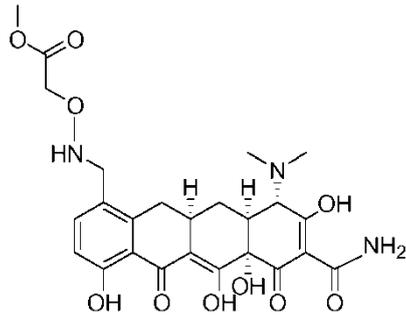
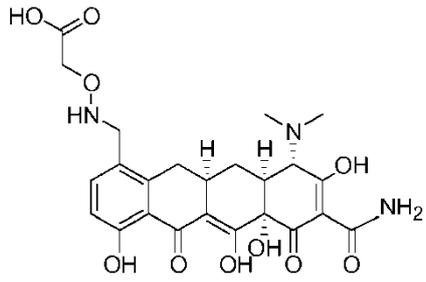
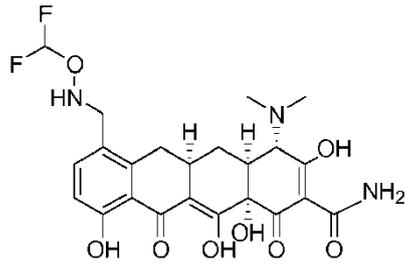
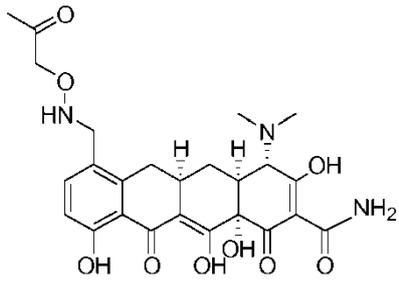


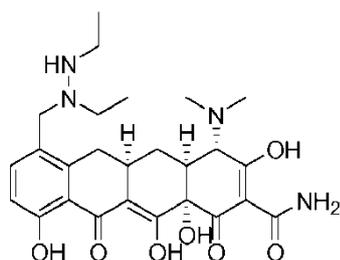
En otra realización, X es CR^6R^6 , R^4 es $NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} y R^{4b} son cada uno alquilo (p. ej., metilo); R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno; E es OR^{7f} ; R^{7c} y R^{7f} pueden ser cada uno en forma independiente alquilo (p. ej., metilo o etilo).

- 40 Incluso en otra realización, X es CR^6R^6 , R^4 es $NR^{4a}R^{4b}$, R^{4a} y R^{4b} son cada uno alquilo (p. ej., metilo); R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno; E es $NR^{7d}R^{7e}$; R^{7c} es alquilo (p. ej., etilo, etil); R^{7d} es hidrógeno y R^{7e} es alquilo (p. ej., etilo).

Los ejemplos de compuestos de tetraciclina sustituida de fórmula I incluyen, por ejemplo:

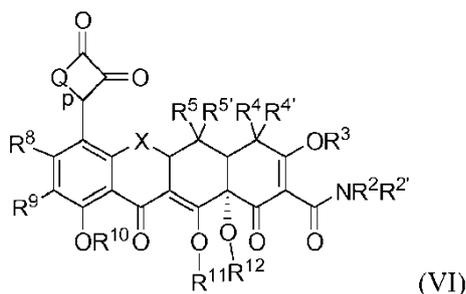






y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 De acuerdo con el segundo aspecto, el compuesto de tetraciclina sustituida para uso en la invención es un compuesto de fórmula VI:



en donde

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

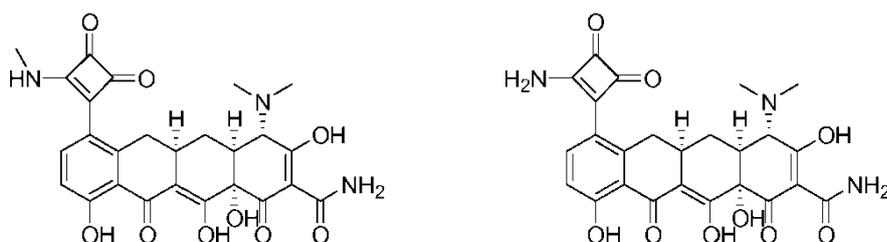
p es un enlace sencillo o un doble enlace;

- 10 Q es CR^{7s} cuando p es un doble enlace o Q es $\text{CR}^{7s'}\text{R}^{7s''}$ cuando p es un enlace sencillo;
- R^2 , $\text{R}^{2'}$, R^4 , R^{4a} y R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico, o heteroaromático;
- R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno
- R^4 es $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, halógeno o hidrógeno;
- 15 R^5 and $\text{R}^{5'}$ son cada uno en forma independiente hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanoilo, aroilo, alcaroilo, arilo, heteroaromático, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carbonilo o aril carbonilo;
- R^6 y $\text{R}^{6'}$ son cada uno en forma independiente hidrógeno, metileno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;
- 20 R^{7s} , $\text{R}^{7s'}$ y $\text{R}^{7s''}$ son cada uno hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo, alquilamino, arilo, acilo, arilalquilo, alquil carbonilo o arilcarbonilo;
- R^8 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;
- 25 R^9 es hidrógeno, nitro, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, aminoalquilo, amido, arilalqueno, arilalquino, tionitroso o $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{9c})_{0-1}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$;
- Z es $\text{CR}^{9d}\text{R}^{9e}$, S, NR^{9b} u O;
- Z' es O, S o NR^{9f} ;
- R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, acilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;
- 30 R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo; y

Y' e Y son cada uno en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrilo, amino, amido, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización, X es CR⁶R⁶, R⁴ es NR^{4a}R^{4b}, R^{4a} y R^{4b} son cada uno alquilo (p. ej., metilo) y R², R², R³, R⁴, R⁵, R⁵, R⁶, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno hidrógeno. En otra realización, p es un doble enlace y Q es CR^{7s}. En otra realización, R^{7s} es amino, alquilamino (p. ej., metilamino) o dialquilamino (p. ej., dimetilamino).

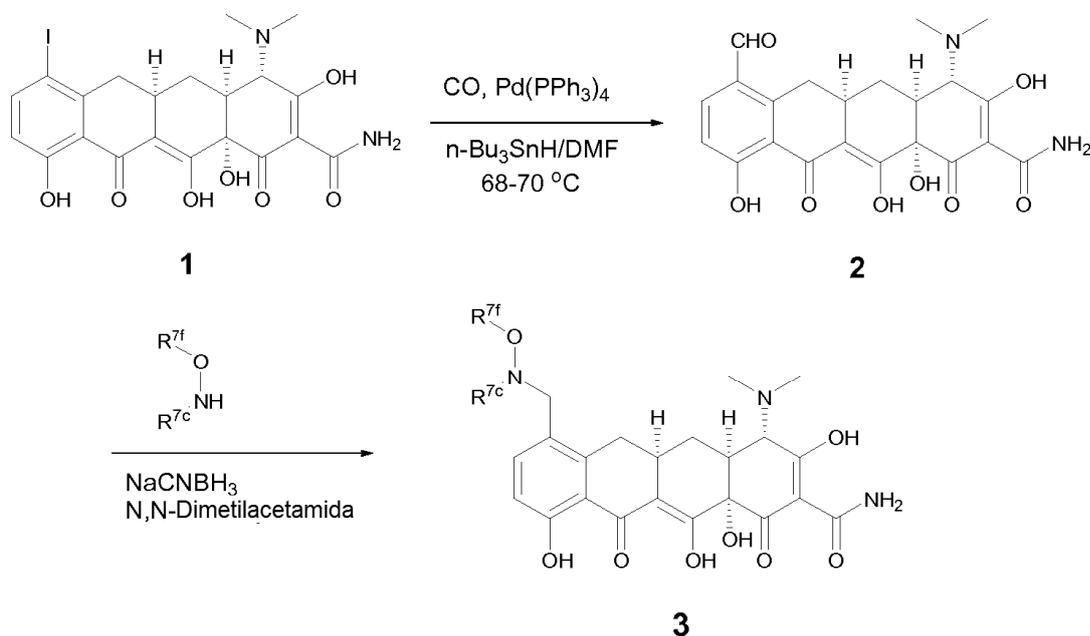
Los ejemplos de compuestos de tetraciclina sustituidos de fórmula VI incluyen, por ejemplo:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

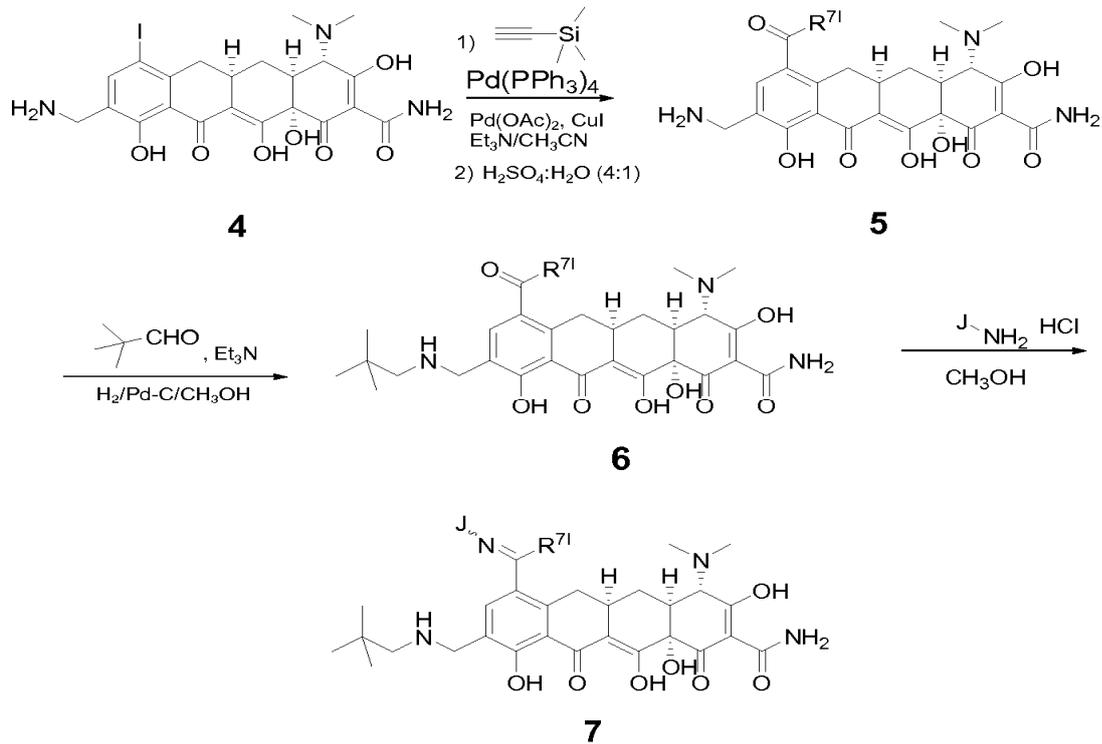
- 10 Los compuestos de tetraciclina para uso en la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos en los Esquemas y/o mediante otras técnicas conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos de tetraciclina sustituida para uso en la invención se pueden sintetizar usando los métodos que se describen en los siguientes esquemas y usando técnicas reconocidas en el campo.

- 15 En el Esquema 1, se muestra un esquema sintético general para sintetizar tetraciclinas sustituidas en 7. Se lleva a cabo un acoplamiento catalizado por paladio de una yodosanciclina (1) para formar el intermedio de aldehído sustituido en 7 (2). El intermedio de aldehído se reduce en presencia de una hidroxilamina para dar el producto deseado (3).



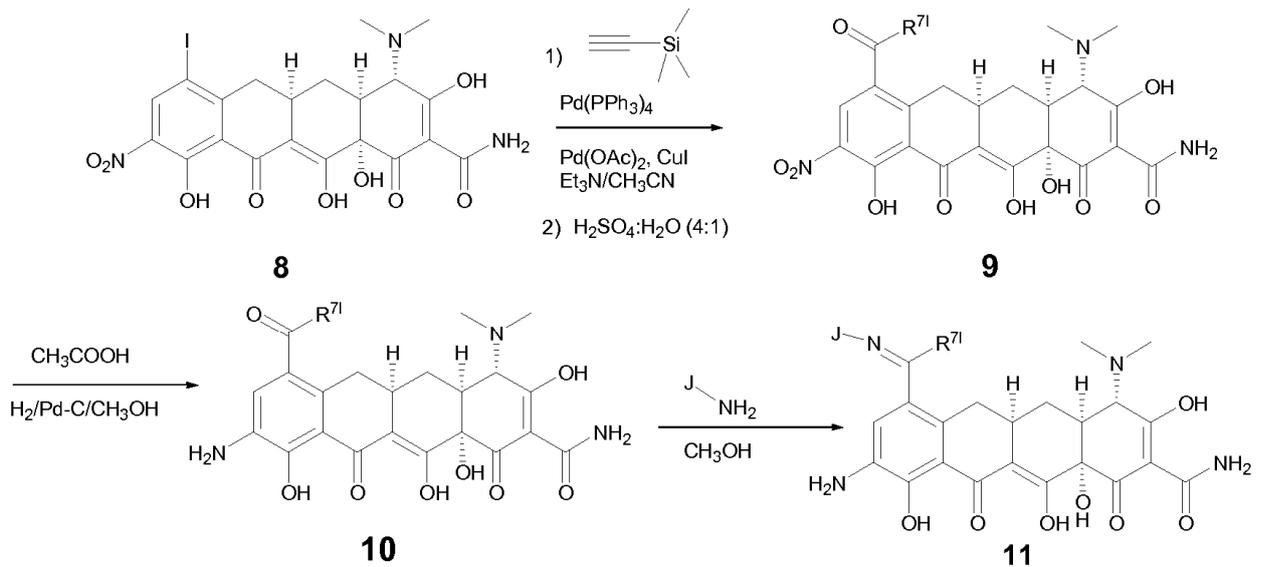
Esquema 1

- 20 Los compuestos de tetraciclina sustituida en 7 y 9 se pueden sintetizar sometiendo a reacción el derivado de 7-yodo-9-aminoalquil sanciclina (4) con trimetilsililetino en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un intermedio de alquino sustituido en 7. La hidrólisis ácida subsiguiente proporciona el intermedio 7-acilo (5). La posterior derivación de la posición 9 se puede obtener por alquilación reductora del grupo amino con t-butil aldehído, hidrógeno y paladio sobre carbono para formar el compuesto 6, que puede luego someterse a reacción con una hidroxilamina primaria para formar la oxima 7.



Esquema 2

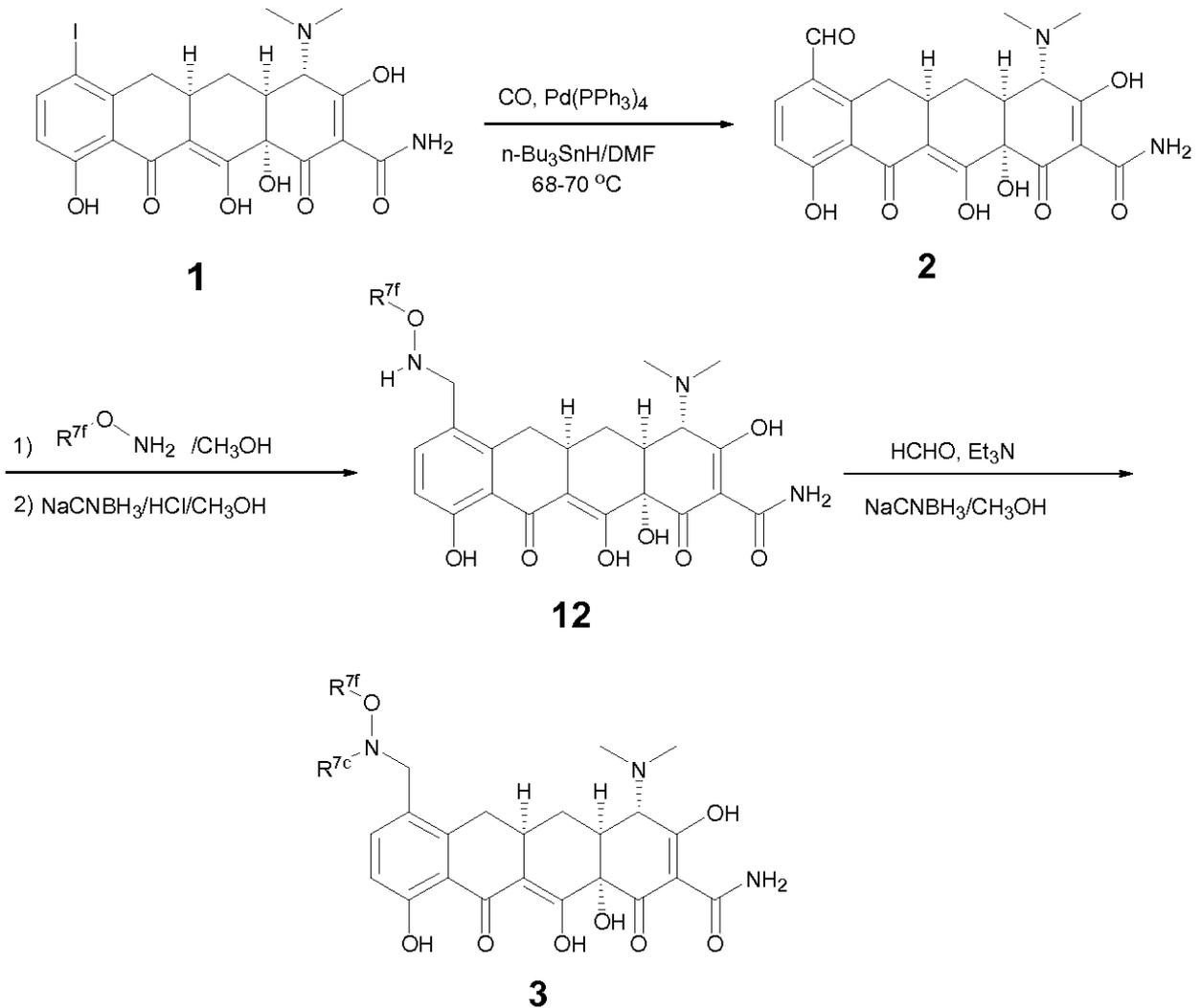
Los compuestos de tetraciclina sustituida en 7 y 9 también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3. Comenzando con el derivado de sanciclina sustituida con 7-yodo-9-nitro (**8**), un acoplamiento de Hiyama seguido por hidrólisis ácida proporciona un intermedio de 7-acyl-9-nitro (**9**). El resto nitro puede luego reducirse al grupo amino con gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (**10**). La reacción del grupo acilo con una hidroxilamina primaria proporciona el producto **11**.



Esquema 3

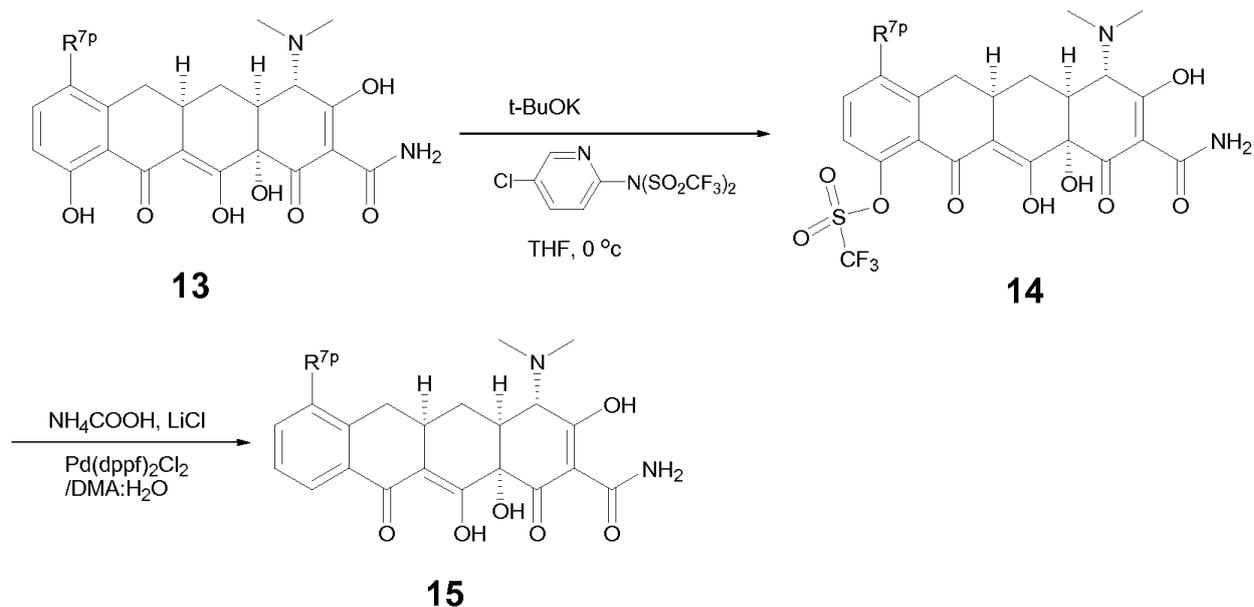
El Esquema 4 también proporciona un método para sintetizar tetraciclina sustituida en 7. Como se describió anteriormente, se lleva a cabo una carbonilación catalizada por paladio de una yodosanciclina (**1**) para formar un intermedio de aldehído sustituido en 7 (**2**). El intermedio de aldehído se reduce en presencia de una hidroxilamina

para dar el compuesto **12**, que puede luego someterse a reacción con formaldehído y trietilamina, seguido de reducción para dar el producto deseado (**3**).



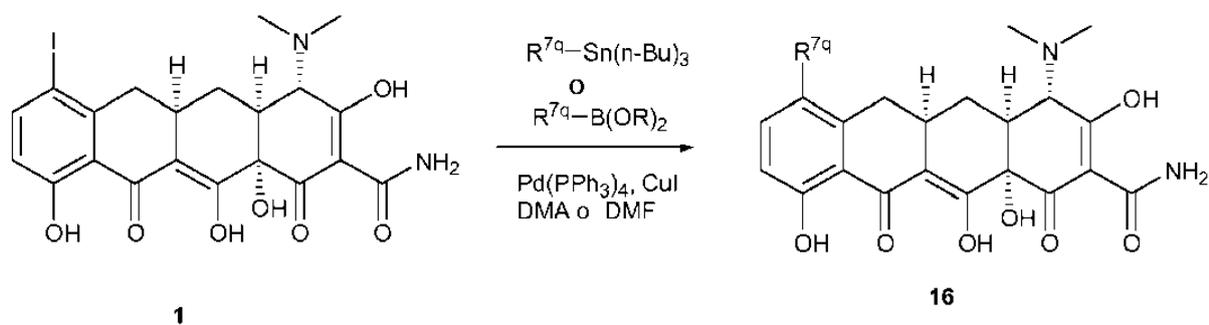
Esquema 4

5 El Esquema 5 detalla la síntesis de tetraciclinas sustituidas con hidroxilo en la posición 10. Un compuesto de tetraciclina sustituida en 7 se puede someter a reacción con N-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) para formar un intermedio sustituido con trifluorometano (**14**), que puede luego someterse a reacción con formiato de amonio en presencia de un catalizador de paladio para formar el producto deseado (**15**).



Esquema 5

El Esquema 6 señala la síntesis general de tetraciclinas sustituidas en 7. Un derivado de 7-yodo sanciclina (**1**) se puede someter a acoplamiento Stille o acoplamiento Suzuki reaccionando con un derivado de alquilo y estaño o un derivado de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para formar el producto deseado (**16**).

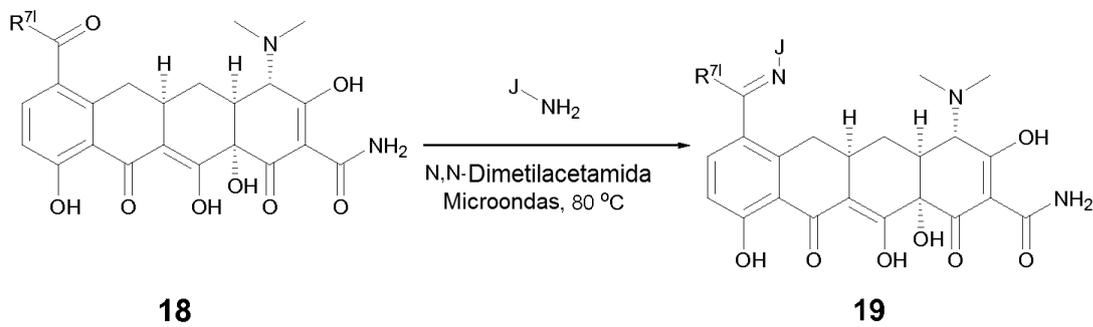
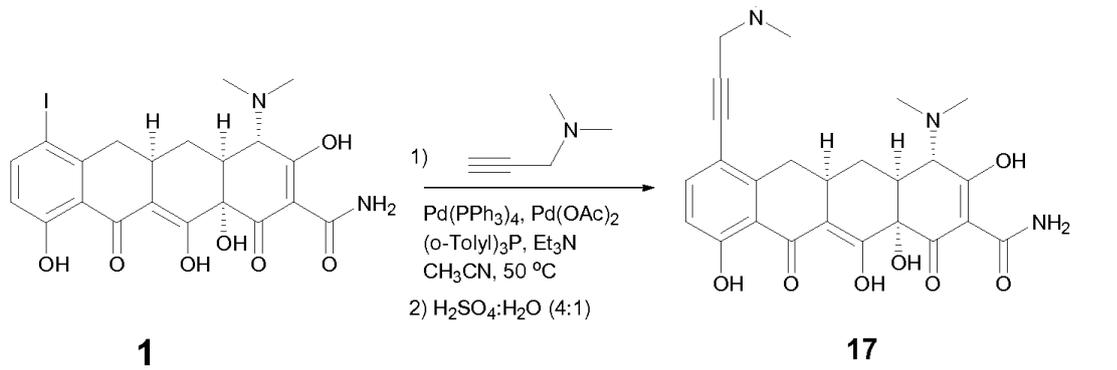


Esquema 6

5

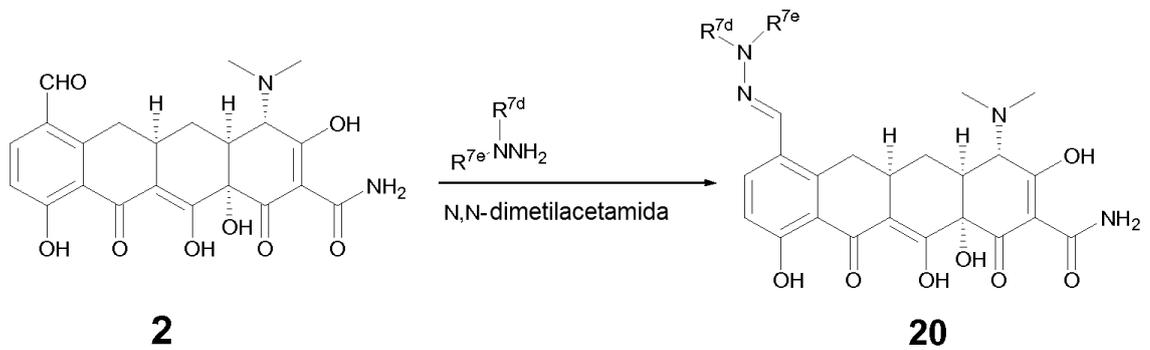
Los derivados de oxima sustituida en 7 también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 7. Un derivado de 7-yodo sanciclina (**1**) se puede someter a reacción con un alquino sustituido en presencia de paladio para sintetizar el derivado de alquínilo **17**. El compuesto **17** se puede convertir al compuesto sustituido con acilo **18** por cualquier técnica conocida en el campo. El producto de oxima deseado **19** se puede obtener sometiendo a reacción el resto acilo con una hidroxilamina primaria.

10



Esquema 7

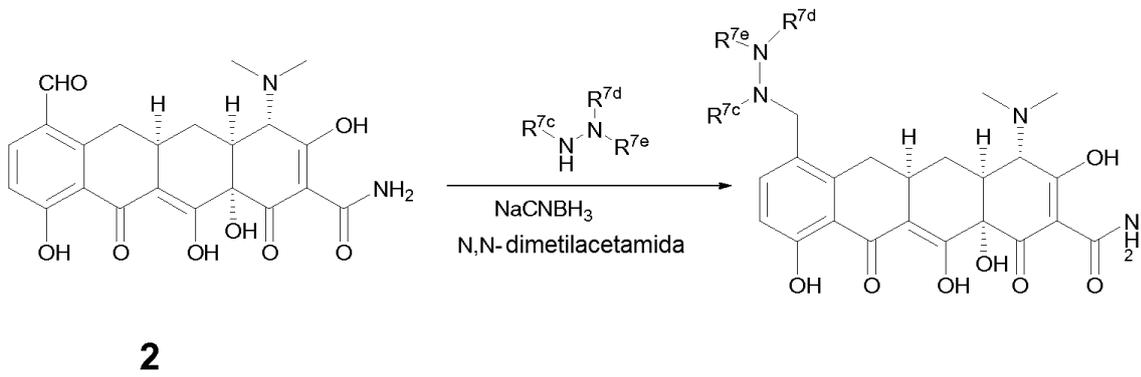
El Esquema 8 es un esquema sintético general que muestra la síntesis de compuestos de hidrazona sustituida en 7. Un derivado de aldehído tetraciclina sustituido en 7, preparado como se describió previamente en el Esquema 4, se combina con una hidrazona primaria para formar el producto deseado **20**.



Esquema 8

5

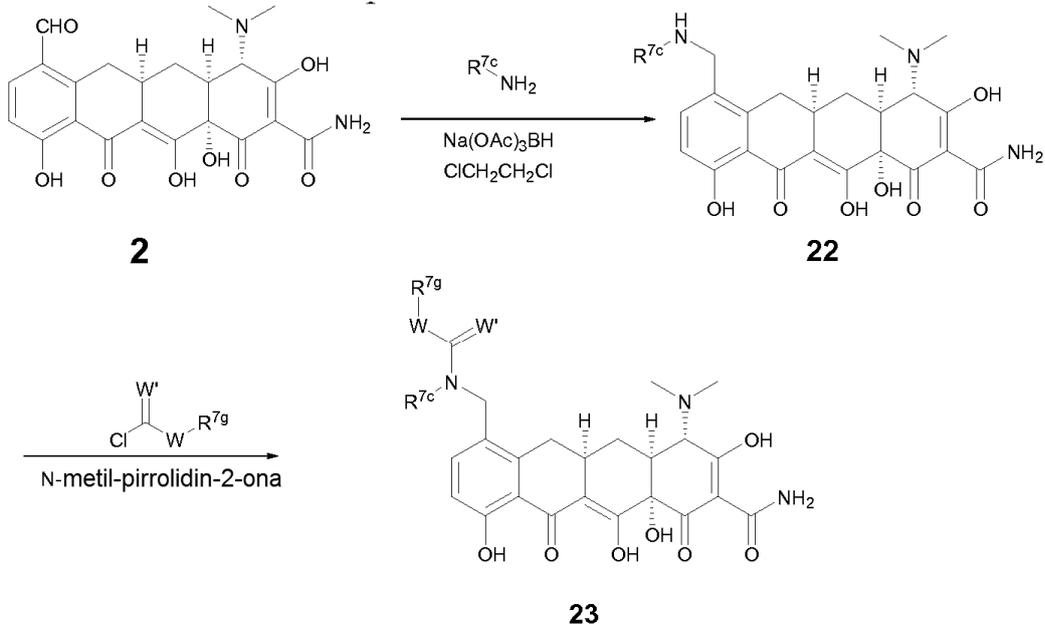
Las hidrazinas sustituidas en 7 también se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 9. Comenzando con el compuesto **2**, sintetizado como se describió en el Esquema 4 anterior, se puede someter a reacción con una hidrazina secundaria en presencia de un agente reductor para formar el compuesto **21**.



Esquema 9

El Esquema 10 ilustra además un método para sintetizar el compuesto de aminoalquil tetraciclina sustituida en 7. El compuesto **2** se somete a reacción con una amina primaria en presencia de un agente reductor para formar el intermedio de amina secundaria (**22**), que luego se mezcla con un cloruro ácido para formar el compuesto **23**.

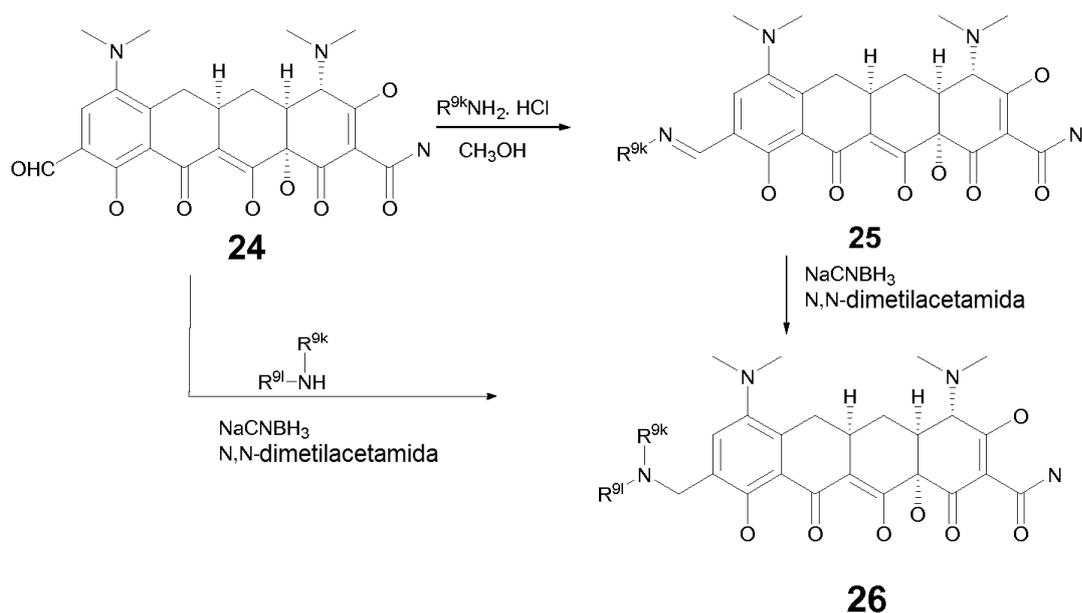
5



Esquema 10

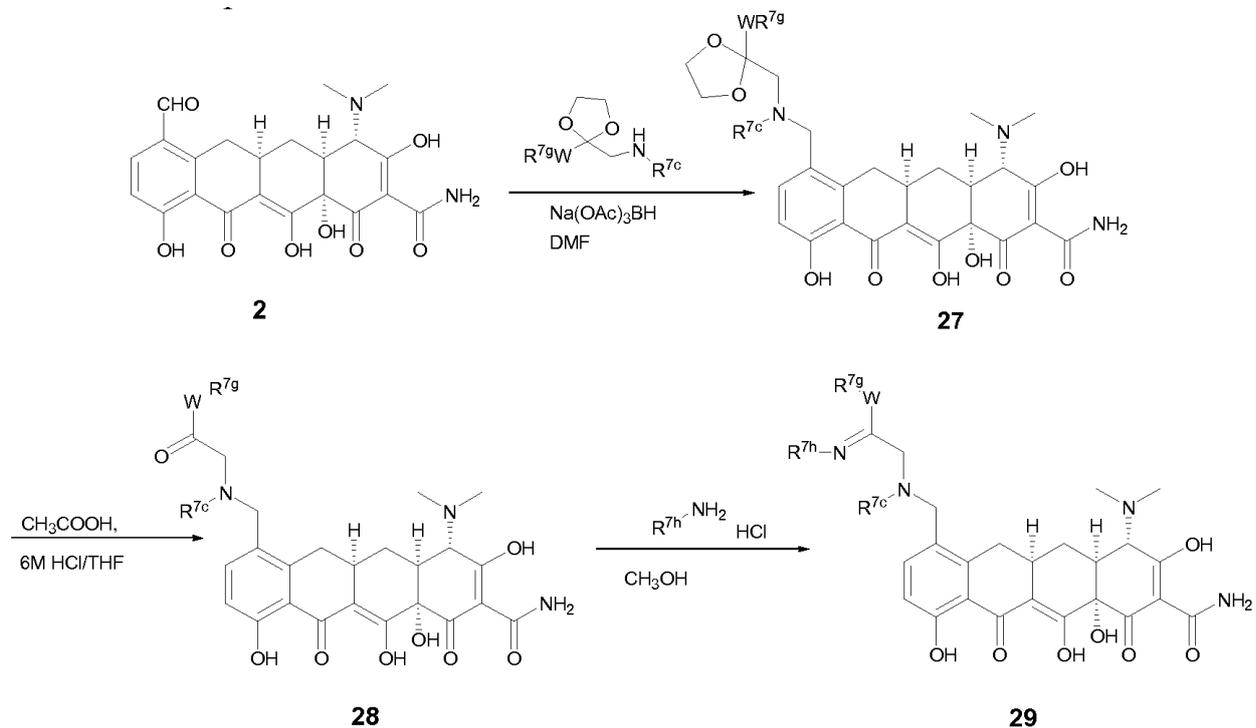
El Esquema 11 describe un método general para preparar compuestos de tetraciclina sustituida con aminoalquilo en 9. El compuesto **24** se puede someter a reacción directamente con una amina secundaria para formar compuestos similares a **26**. Alternativamente, el compuesto **24** se puede mezclar con una amina primaria para proporcionar la imina sustituida **25**, que puede además reducirse para producir el compuesto de aminoalquilo **26**.

10



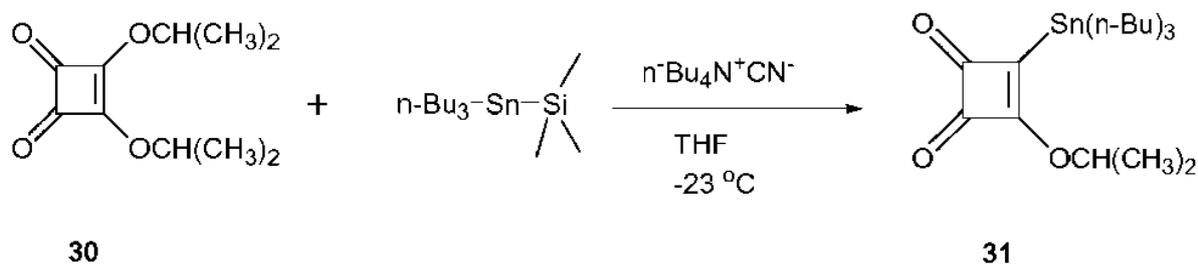
Esquema 11

La tetraciclina sustituida en 7 también se puede preparar como se muestra en el Esquema 12. Comenzando nuevamente con el compuesto **2**, la alquilación reductora con una dioxalanil amina secundaria proporciona el intermedio **27**. Posteriormente, exponiendo **27** a condiciones ácidas, se elimina el grupo protector para formar el intermedio **28**, que luego puede someterse a reacción con una amina primaria para formar el producto **29**.



Esquema 12

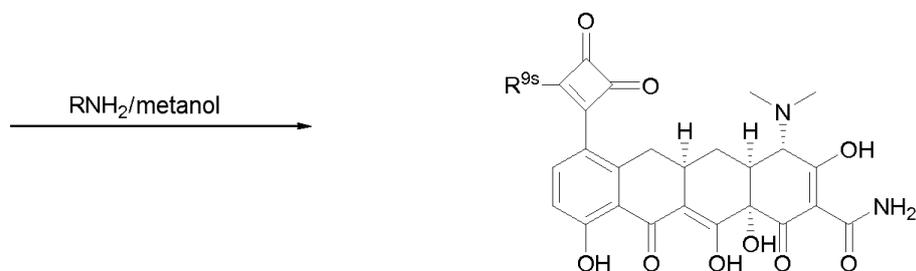
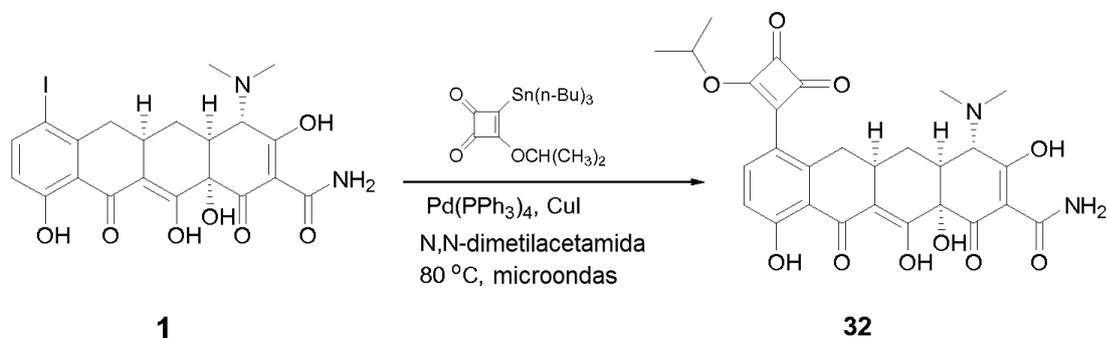
Los Esquemas 13 y 14 ilustran la síntesis general de los compuestos de tetraciclina sustituida en 7 con ciclobuteno. Comenzando con **30**, se sintetiza reactivo de estaño **31** sometiendo a reacción **30** con un derivado de alquilestaño sustituido con trimetilsililo.



Esquema 13

El Esquema 14 sigue mostrando la síntesis de compuestos de tetraciclina sustituida en 7 con ciclobutenodiona, sometiendo a reacción el bloque de construcción **31** con sanciclina sustituida con 7-yodo (**1**) en una reacción de acoplamiento Stille para formar **32**. La sustitución con amino del producto **33** se obtiene sometiendo a reacción **32** con una amina primaria en metanol.

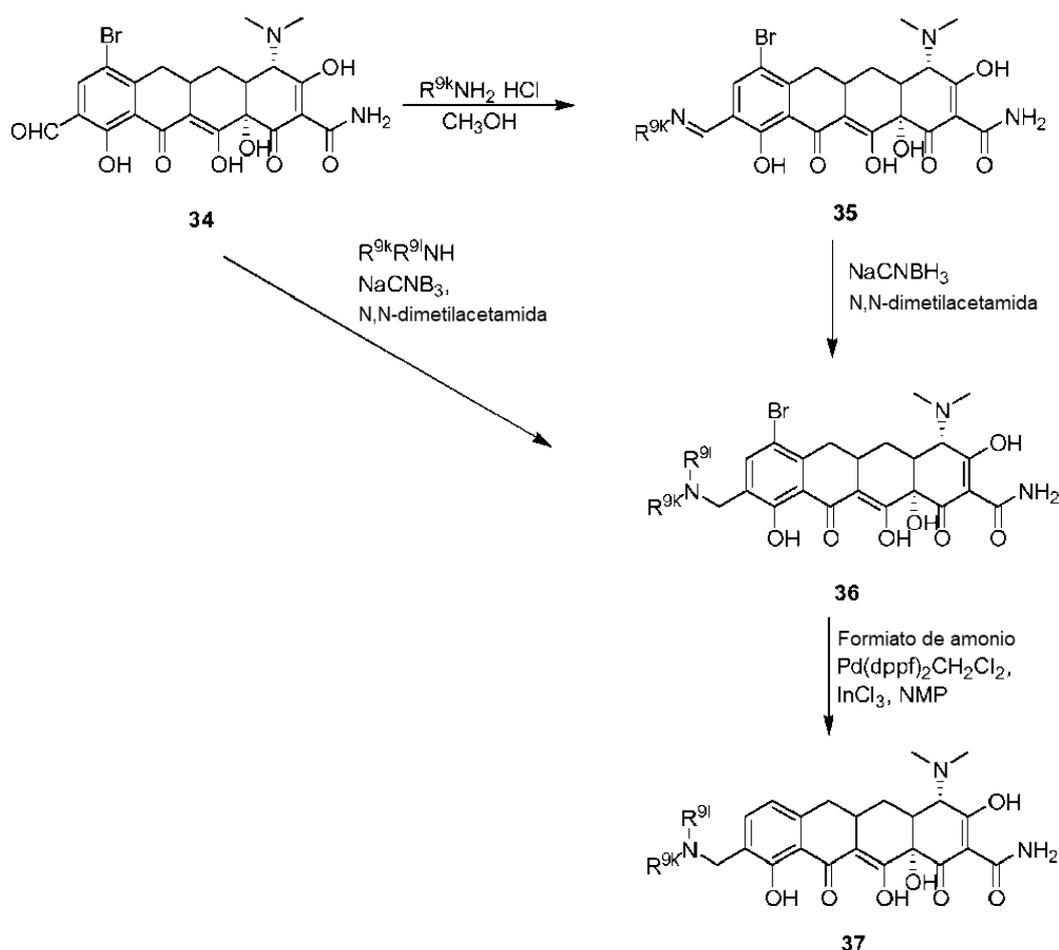
5



Esquema 14

El Esquema 15 ilustra la síntesis general de compuestos de tetraciclina sustituida con aminoalquilo en 9. Una tetraciclina sustituida con 7-bromo-9-formilo **34** se puede someter a reacción con una amina primaria para dar el derivado de imino sustituido en 9 **35**. Este intermedio se puede exponer a un agente de reducción (p. ej., cianoborohidruro de sodio) para dar el compuesto sustituido con 7-bromo-9-aminoalquilo **36**. Alternativamente, el compuesto **36** se puede preparar sometiendo a reacción el material de partida **34** con un agente reductor (p. ej., cianoborohidruro de sodio) en presencia de una amina secundaria. La posición 7 se puede deshalogenar en presencia de formiato de amonio, tricloruro de indio y un catalizador de paladio para dar el producto deseado **37**.

10



Esquema 15

El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluidos grupos alquilo de cadena lineal (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.), grupos alquilo de cadena ramificados (isopropilo, terc-butilo, isobutilo, etc.), grupos cicloalquilo (alíclicos) (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En determinadas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (p. ej., C₁-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada) y más preferiblemente 4 o menos. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen entre 3-8 átomos de carbono en su estructura anular, y más preferiblemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura anular. El término C₁-C₆ incluye grupos alquilo que contienen 1 a 6 átomos de carbono.

A su vez, el término alquilo incluye tanto "alquilos insustituidos" como "alquilos sustituidos", en donde estos últimos se refieren a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los cicloalquilos pueden además estar sustituidos, p. ej., con los sustituyentes anteriormente descritos. Un resto "alquilarilo" o "arilalquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (p. ej., fenilmetilo (bencilo)). El término "alquilo" también incluye las cadenas laterales de aminoácidos naturales y no naturales.

El término "arilo" incluye grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros que puede incluir 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. Asimismo, el término "arilo" incluye grupos

arilo multicíclicos, p. ej., tricíclicos, bicíclicos, p. ej., 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 anular pueden también denominarse "aril heterociclos", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo heteroaromático puede ser sustituido en una o más posiciones del anillo con los sustituyentes previamente descritos, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquil aminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo pueden también condensarse o unirse en puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos como para formar un policiclo (p. ej., tetralina).

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

Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (p. ej., etilenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (alicíclicos) (ciclopropenilo, ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (p. ej., C₂-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener 3-8 átomos de carbono en su estructura anular, y más preferiblemente tienen 5 o 6 carbonos en la estructura anular. El término C₂-C₆ incluye grupos alquenilo que contienen 2 a 6 átomos de carbono.

Asimismo, el término alquenilo incluye tanto "alquencilos insustituidos" como "alquencilos sustituidos", en donde estos últimos hacen referencia a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquiloxi, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

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

Por ejemplo, el término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc.), grupos alquinilo de cadena ramificada y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En determinadas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (p. ej., C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término C₂-C₆ incluye grupos alquinilo que contienen 2 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alquinilo incluye tanto "alquencilos insustituidos" como "alquencilos sustituidos", en donde estos últimos se refieren a restos alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquiloxi, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se definió anteriormente, pero que tiene entre uno y cinco átomos de carbono en la estructura de su esqueleto. "Alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, 2-5 átomos de carbono.

El término "acilo" incluye compuestos y restos que contienen el radical acilo (CH₃CO-) o un grupo carbonilo. Incluye restos acilo sustituidos. La expresión "acilo sustituido" incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, por ejemplo, con grupos alquilo, grupos alquiloxi, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, amino carbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos

alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

5 El término "acilamino" incluye restos en los que un resto acilo está unido a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término "aroiilo" incluye compuestos y restos con un arilo o resto heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftil carboxi, etc.

10 Los términos "alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, como se describió anteriormente, que además incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre que reemplazan uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado, p. ej., átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

15 El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos e insustituidos covalentemente unidos 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 estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, amino carbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o restos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, aunque sin limitarse a ello, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, etc.

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

30 El término "amida", "amido" o "aminocarbonilo" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcaminocarbonilo" o "alquilaminocarbonilo" que incluyen grupos alquilo, alquenilo, arilo o alquinilo unidos a un grupo amino unido a un grupo carbonilo. Incluye grupos arilaminocarbonilo y arilcarbonilamino que incluyen restos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarbonilo", "alquenilaminocarbonilo", "alquinilaminocarbonilo", "arilaminocarbonilo", "alquilcarbonilamino", "alquenilcarbonilamino", "alquinilcarbonilamino" 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 restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. El carbonilo puede además estar sustituido con cualquier resto que permita que los compuestos de la invención realicen la función a la que están destinados. Por ejemplo, los restos carbonilo pueden estar sustituidos con alquilos, alquenilos, alquinilos, arilos, alcoxi, aminos, etc. Los ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

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

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

50 El término "éster" incluye compuestos y restos 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 definió anteriormente.

55 El término "tioéter" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos de carbono o heteroátomos distintos. Los ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a, 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 modo similar, los términos "alcioalquenilos" y alcioalquinilos

se refieren a compuestos o restos en los que un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está covalentemente unido a un grupo alquinilo.

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

5 El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" en general se refiere a un resto en el que todos los hidrógenos se reemplazan con átomos de halógeno.

Los términos "policíclico" o "radical policíclico" se refieren a dos o más anillos cíclicos (p. ej., cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterocíclicos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, p. ej., los anillos son "anillos condensados". Los anillos que están unidos por átomos no adyacentes se denominan anillos "unidos en puente". Cada uno de los anillos del policíclico puede estar sustituido con dichos
10 sustituyentes anteriormente descritos, como por ejemplo halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquil carbonilo, alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amido, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino,
15 carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

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

20 Se ha de observar que la estructura de algunos de los compuestos de tetraciclina de la presente invención incluye átomos de carbono asimétricos. Se ha de entender por ende que los isómeros que surjan de dicha asimetría (p. ej., todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique algo distinto. Dichos isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura por técnicas de separación clásicas y por síntesis estereoquímicamente controlada. A su vez, las estructuras y otros compuestos y restos
25 analizados en esta solicitud también incluyen todos sus tautómeros.

En otra realización adicional, el compuesto de tetraciclina sustituida se administra en combinación con un segundo agente.

La frase "en combinación con" un segundo agente incluye la co-administración del compuesto de tetraciclina con el segundo agente, la administración del compuesto de tetraciclina primero, seguido del segundo agente, y la
30 administración del segundo agente seguido del compuesto de tetraciclina. El segundo agente puede ser cualquier agente conocido en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de un trastorno de la piel. Asimismo, el segundo agente puede ser cualquier agente de beneficio para el sujeto cuando se administre en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina.

En otra realización, el compuesto para uso se formula como un medicamento que comprende una cantidad eficaz
35 del compuesto de tetraciclina sustituida para el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye sustancias capaces de co-administrarse con el compuesto(s) de tetraciclina y que permiten que ambos efectúen la función para la que están destinados, p. ej.,
40 tratar o prevenir un trastorno inflamatorio de la piel. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, disoluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácido graso, ésteres de ácido graso de petroetral, hidroximetil-celulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, p. ej., lubricantes, conservantes, estabilizadores, humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones,
45 colorantes, saporíferos y/o sustancias aromáticas y similares, que no reaccionan de manera perjudicial con los compuestos activos de la invención.

Los compuestos de tetraciclina para uso en la invención que son básicos por naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar sales con adición de ácidos de los compuestos de tetraciclina para uso en la invención que son básicos por naturaleza son
50 aquellos que forman sales de adición con ácidos no tóxicos, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, como las sales hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y palmoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Si bien dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para
55 administración a un sujeto, p. ej., un mamífero, a menudo es conveniente en la práctica aislar inicialmente un

- compuesto de tetraciclina de la invención de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y luego simplemente volver a convertir esta última al compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir esta última base libre a la sal con adición de ácidos. Las sales con adición de ácidos de los compuestos base para uso en la presente invención se preparan fácilmente tratando el compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido orgánico o mineral seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cautelosa del disolvente, se obtiene fácilmente el sólido deseado. La preparación de otros compuestos de tetraciclina para uso en la invención no concretamente descritos en la sección experimental precedente se puede obtener usando combinaciones de las reacciones anteriormente descritas que serán obvias para los expertos en la técnica.
- Los compuestos de tetraciclina para uso en la invención que son ácidos por naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales de base. Las bases químicas que se pueden emplear como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de tetraciclina de la invención y que son ácidas por naturaleza son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales básicas no tóxicas incluyen, aunque sin limitarse a ello, aquellas derivadas de cationes farmacéuticamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (p. ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalino-térreos (p. ej., calcio y magnesio), sales de adición de amonio o amina solubles en agua como N-metilglucamina-(me-glumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales de base de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de tetraciclina para uso en la invención que son ácidas por naturaleza se pueden formar con cationes farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales. Por consiguiente, estas sales se pueden preparar fácilmente tratando el compuesto de tetraciclina de la invención con una disolución acuosa del catión farmacéuticamente aceptable deseado y evaporando la disolución resultante hasta sequedad, preferiblemente a presión reducida. Alternativamente, se puede mezclar una disolución de alcohol alquílico inferior del compuesto de tetraciclina para uso en la invención con un alcóxido del metal deseado y después evaporar la disolución hasta sequedad.
- Los compuestos de tetraciclina para uso en la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar o bien por las rutas oral, parenteral o tópica. En general, estos compuestos se administran más convenientemente en dosis eficaces, dependiendo del peso y la afección del sujeto que se esté tratando, y de la ruta de administración particular elegida. Se pueden producir variaciones, dependiendo de la especie del sujeto que se esté tratando y de su respuesta individual a dicho medicamento, además del tipo de formulación farmacéutica elegida y del periodo de tiempo y del intervalo en el que se lleva a cabo dicha administración.
- Los compuestos de tetraciclina para uso en la invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de las rutas previamente mencionadas, y la administración se puede llevar a cabo en dosis únicas o en múltiples dosis. Por ejemplo, los nuevos agentes terapéuticos se pueden administrar ventajosamente en una diversidad de presentaciones diferentes, es decir se pueden combinar con distintos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, grageas, caramelos duros, polvos, pulverizaciones (p. ej., aerosoles, etc.), cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y distintos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Asimismo, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o saborizar en forma adecuada. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces para uso en la presente invención están presentes en dichas presentaciones a niveles de concentración que oscilan entre aproximadamente 5,0% y aproximadamente 70% en peso.
- Para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen varios excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina junto con varios disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo son útiles los lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para propósitos de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos en este sentido también incluyen lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se deseen suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con varios edulcorantes o saporíferos, colorantes o tintes, y, si se desea, también emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias de sus combinaciones. Las composiciones de la invención se pueden formular de modo tal que las composiciones de tetraciclina se liberen durante un periodo de tiempo después de la administración.
- Para administración parenteral (incluidas inyección intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, intradérmica o intramuscular), se pueden emplear disoluciones de un compuesto terapéutico de la presente invención o bien en aceite de sésamo o cacahuete, o en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente (preferiblemente pH mayor que 8) si es necesario, y el diluyente líquido se puede tornar primero isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de

5 todas estas disoluciones bajo condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente con técnicas farmacéuticas estándar conocidas por los expertos en la materia. Para aplicación parenteral, los ejemplos de preparaciones adecuadas incluyen disoluciones, preferiblemente disoluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, incluidos supositorios. Los compuestos terapéuticos se pueden formular en forma estéril en formatos de monodosis o múltiples dosis como dispersando en un vehículo fluido tal como disolución salina fisiológica estéril o disoluciones de dextrosa salina al 5% comúnmente utilizadas con inyectables.

10 A su vez, los compuestos de tetraciclina para uso en la presente invención se pueden administrar en forma 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 vehículo tópico farmacológicamente inerte tal como un gel, un ungüento, una loción o una crema. Dichos vehículos tópicos incluyen agua, glicerol, alcohol, propilenglicol, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres de ácido graso o aceites minerales. Otros vehículos tópicos posibles son vaselina líquida, isopropilpalmitato, polietilenglicol, etanol 95%, polioxietilén monolaurato 5% en agua, lauril sulfato sódico 5% en agua, y similares. Además, si se desea, se pueden añadir materiales tales como antioxidantes, humectantes, estabilizadores de viscosidad y similares.

15 Además del tratamiento a sujetos humanos, los compuestos para uso en los métodos terapéuticos de la invención también pueden ser aplicaciones veterinarias importantes, p. ej., para el tratamiento de ganado tal como en bovinos, ovejas, cabras, vacas, cerdos y similares; aves como pollos, patos, gansos, pavos y similares; caballos y mascotas como perros y gatos.

20 Se apreciará que las cantidades preferidas reales de los compuestos activos utilizados en una terapia determinada variarán de acuerdo con el compuesto específico que se esté utilizando, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, el sitio particular de administración, etc. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las tasas de administración óptimas para un protocolo de administración particular, usando pruebas convencionales para determinación de dosis efectuadas con respecto a las pautas antes mencionadas.

25 En general, los compuestos para uso en la invención para tratamiento se pueden administrar a un sujeto en dosis utilizadas en terapias de tetraciclina anteriores. Véase, por ejemplo, *Physicians' Desk Reference*. Por ejemplo, una dosis eficaz adecuada de uno o más compuestos para uso en 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 por día, o se administran varias sub-dosis, p. ej., 2 a 5 sub-dosis, en intervalos apropiados a lo largo del día, u otro esquema apropiado.

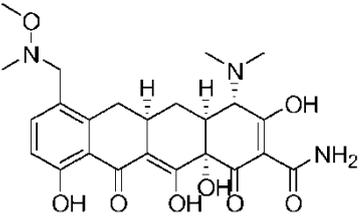
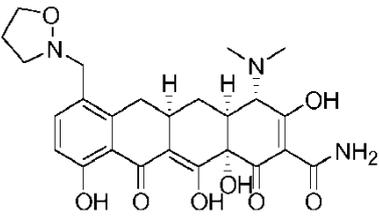
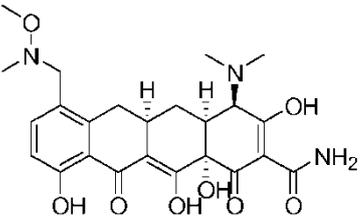
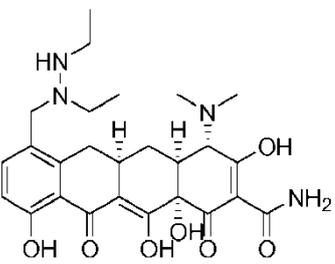
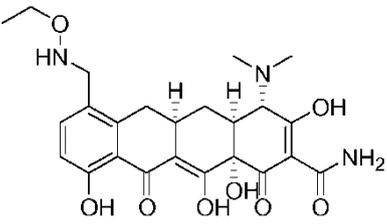
30 Se ha de entender que se deben tomar precauciones normales, convencionalmente conocidas con respecto a la administración de tetraciclinas en general para asegurar su eficacia bajo circunstancias de uso normales. Especialmente cuando se emplean para tratamiento terapéutico en seres humanos y animales *in vivo*, el profesional médico deberá tomar todas las precauciones razonables para evitar discrepancias y efectos tóxicos convencionalmente conocidos. Por lo tanto, las reacciones adversas convencionalmente reconocidas de malestar gastrointestinal e inflamaciones, la toxicidad renal, reacciones de hipersensibilidad, cambios en la sangre y dificultad en la absorción de iones de aluminio, calcio y magnesio se deben considerar debidamente en el modo convencional.

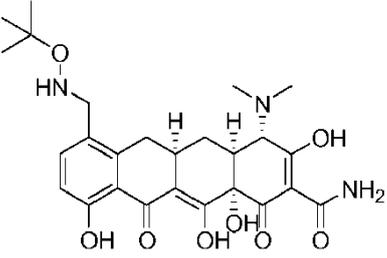
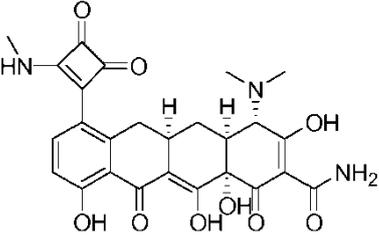
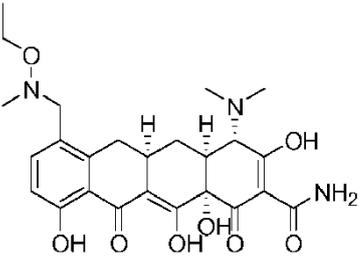
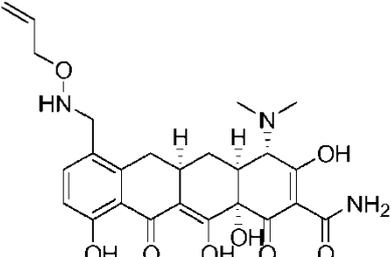
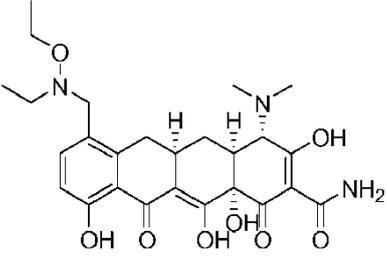
35 Asimismo, como se describe en la presente invención, la invención también se refiere al uso de una tetraciclina sustituida de la invención para la preparación de un medicamento. El medicamento puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de tetraciclina es una cantidad eficaz, p. ej., una cantidad eficaz para tratar un trastorno inflamatorio de la piel.

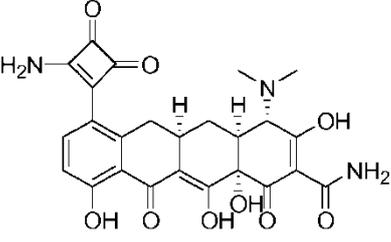
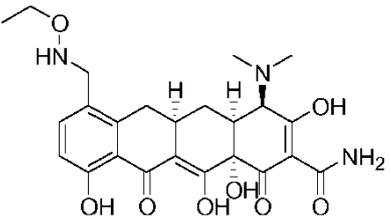
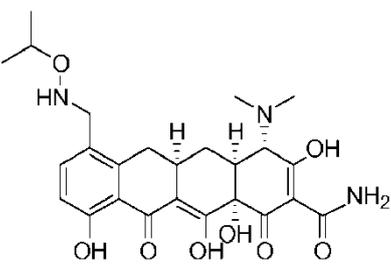
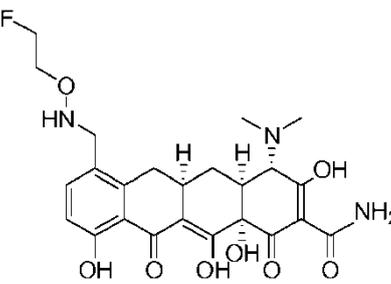
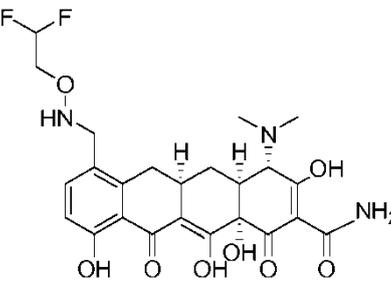
40 En una realización, los compuestos de la invención son los compuestos de la Tabla 2.

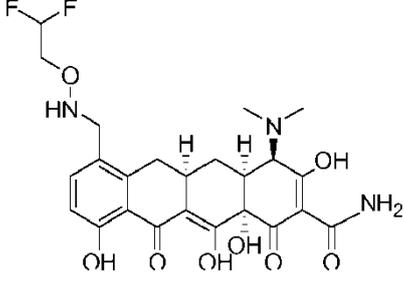
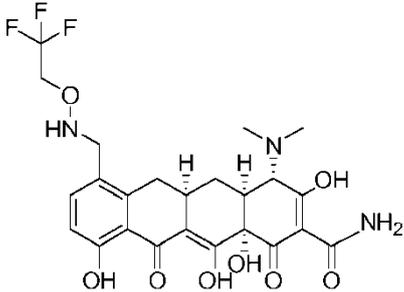
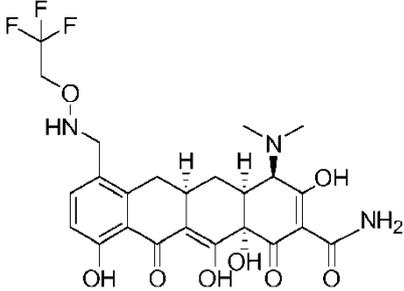
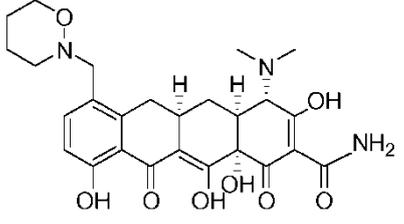
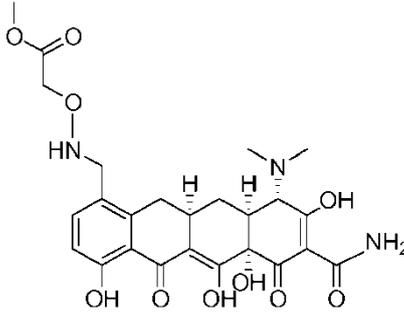
45

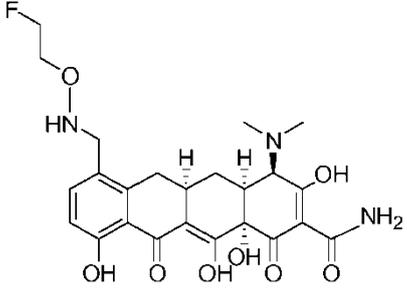
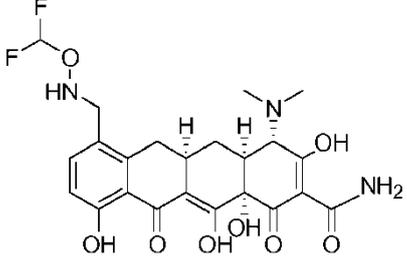
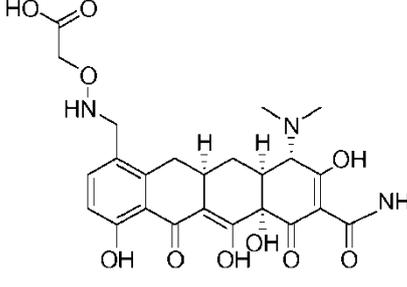
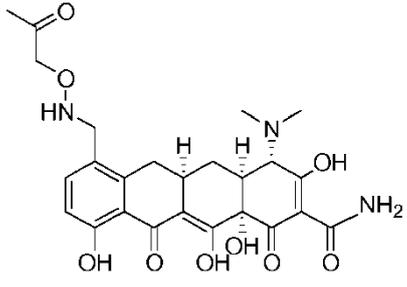
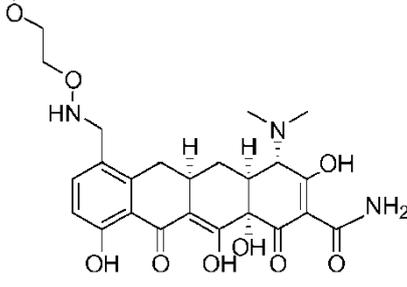
Tabla 2

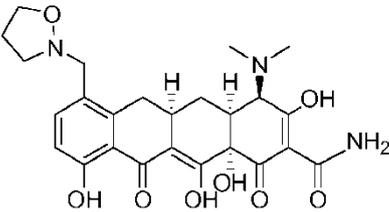
| Código del compuesto | Compuesto |
|----------------------|--|
| P |  |
| U |  |
| Y |  |
| Z |  |
| AA |  |

| Código del compuesto | Compuesto |
|----------------------|--|
| AB |  |
| AD |  |
| AE |  |
| AF |  |
| AG |  |

| Código del compuesto | Compuesto |
|----------------------|--|
| AI |  |
| AM |  |
| AN |  |
| AO |  |
| AR |  |

| Código del compuesto | Compuesto |
|----------------------|--|
| AS |  |
| AT |  |
| AU |  |
| AV |  |
| AX |  |

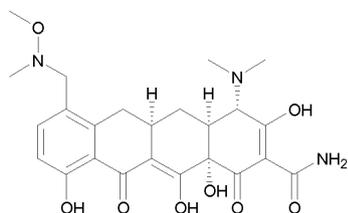
| Código del compuesto | Compuesto |
|----------------------|--|
| AY |  |
| BA |  |
| BB |  |
| BC |  |
| BD |  |

| Código del compuesto | Compuesto |
|----------------------|--|
| BF |  |

Ejemplos de la invención:

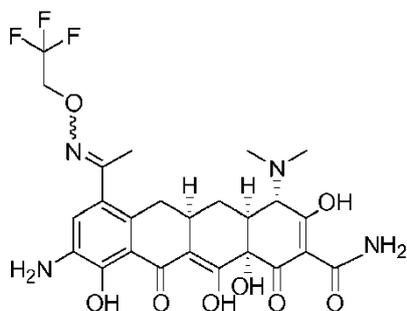
Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos seleccionados de la invención

5 Amida de ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-[(metoxi-metil-amino)-metil]-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto P)



10 Una disolución de sal de TFA 7-formilsanciclina (2,23 g) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (780 mg) en N,N-dimetilacetamida (15 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de argón. A esta disolución se le añadió cianoborohidruro de sodio (302 mg). La disolución se agitó durante 5 minutos y se vigiló por LC-MS. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. usando una columna C18 (gradiente lineal 10-40% acetonitrilo en trietanolamina 20 mM acuosa, pH 7,4). Se recogieron las fracciones de la HPLC prep y se evaporó el disolvente orgánico (acetonitrilo) al vacío. La disolución acuosa resultante se cargó en una columna PDVB SPE limpia, se lavó con agua destilada, luego con una disolución de acetato sódico 0,1 M seguida de agua destilada. El producto se eluyó con 0,1% TFA en acetonitrilo. Después de concentrar al vacío, se obtuvieron 565 mg como sal de TFA. La sal de TFA se convirtió a la sal de hidrocloreto añadiendo HCl metanólico seguido de evaporación al vacío. Este proceso se repitió dos veces para dar un sólido amarillo: MS ($M_z+1 = 488$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,09 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 3,79 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 3,73 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 3,36 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,08-2,95 (8H), 2,61 (s, 3H), 2,38 (t, 1H, J = 14,8), 2,22 (m, 1H), 1,64 (m, 1H). Los compuestos Y, U y AV también se prepararon en un modo similar y el compuesto BF también se puede preparar en un modo similar.

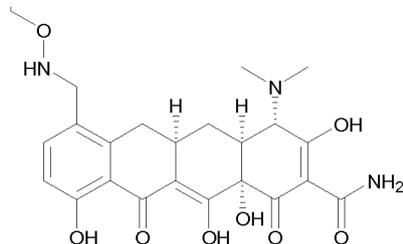
20 Amida de ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-9-amino-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,1,1-dioxo-7-[1-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)-etil]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto A W)



25 Una disolución de 7-acetil-9-amino-sanciclina (1,5 mmol) e hidrocloreto de 2,2,2-trifluoroetilhidroxilamina (3 mmol) en metanol (20 ml) se agitó durante la noche. Se evaporó el metanol, y el producto bruto se purificó por HPLC prep. usando una columna C18 (gradiente lineal 10-35% acetonitrilo en agua con 0,1% TFA) para dar un sólido amarillo: MS ($M_z+1 = 569$); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 4,63 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,12

(d, 1H, J = 0,9 Hz), 3,10-2,96 (9H), 2,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,62 (m, 1H). Los compuestos M y R se prepararon también en un modo similar y el compuesto BE puede también prepararse en un modo similar.

Amida de ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-7-(etoxiamino-metil)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto AA)



5

Una cantidad de 7-formil-sanciclina (1,5 g, 3,39 mmol) se combinó con metanol (30 ml) y O-(etoxi)metilamina (1,5 g, 15,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo un manto de argón. La reacción se vigiló por HPLC y LC/MS, que indicaron que la reacción se había completado en aproximadamente 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido amarillo resultante se secó. Se aisló un sólido amarillo (2,3 g) como una oxima. LC/MS: (m/z + 1) 485.

10

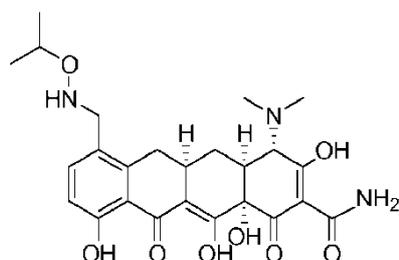
La oxima (2,3 g, 4,72 mmol) se suspendió en metanol saturado con HCl (45 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una cantidad de NaCNBH₃ (585 mg, 9,44 mmol) en pequeños lotes seguida de algunas gotas de metanol saturado con HCl con jeringa. Se añadió el agente reductor en el curso de aproximadamente dos horas. La reacción se vigiló por HPLC y LC/MS y se completó al cabo de 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío y se purificó en 5 lotes en HPLC prep. usando una columna C18 (gradiente lineal 10-45% acetonitrilo en trietanolamina 20 mM acuosa, pH 7,4).

15

El compuesto purificado se secó al vacío y se redisolvió en metanol (20 ml) saturado con HCl para intercambiar la sal. El compuesto se secó durante la noche sobre P₂O₅ para dar el producto (0,21mg, 13%) en la forma de un polvo amarillo. ESI-MS: (MH⁺) = 488. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (1H, d, J = 9Hz), 6,93 (1H, d, J = 9Hz), 4,53 (s, 1H), 4,17 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 8H), 2,44 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz). Los compuestos AM, AB, AE, AR, AS, AT, AU, AY, AF y AX también se prepararon en un modo similar y los compuestos AG, BA, BB, BC y BD pueden prepararse en un modo similar.

20

Amida de ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-(isopropoxiamino-metil)-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto AN)



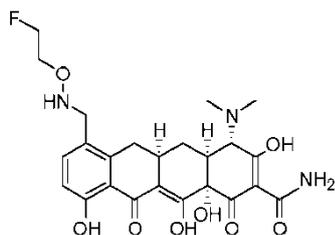
25

Una disolución de 7-formilsanciclina (1,8 mmol) e hidrocloreto de O-isopropilhidroxilamina (9 mmol) en metanol (25 ml) se agitó durante la noche. El disolvente se redujo y el producto bruto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Una disolución de 7-(isopropoxiimino-metil)-sanciclina (2 mmol) en metanol saturado con HCl se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaCNBH₃ en porciones mientras se agitaba a la misma temperatura. El disolvente se redujo y el producto bruto se purificó por HPLC prep. usando una columna C18 (gradiente lineal 15-30% acetonitrilo en trietanolamina 20 mM acuosa, pH 7,4) para dar un sólido amarillo: MS (Mz+1 = 502); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,44 (m, 1H), 4,14 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 3,27-2,97 (9H), 2,43 (t, 1H, J = 14,4), 2,27 (m, 1H), 1,29 (m, 6H). Los compuestos AM, AB, AE, AR, AS, AT, AU, AY, AF y AX se prepararon en un modo similar y los compuestos AG, BA, BB, BC y BD se pueden preparar en un modo similar.

30

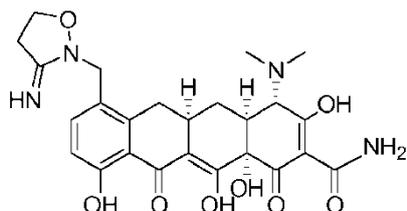
35

Amida de ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-7-[(2-fluoro-etoxiamino)-metil]-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto AO)



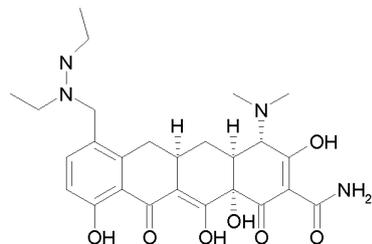
Una disolución de 7-formilsanciclicina (4 mmol) e hidrocloreto de 2-fluoroetilhidroxilamina (10 mmol) en metanol (50 ml) se agitó durante la noche, tras lo cual el análisis LC-MS demostró que la reacción se había completado. El metanol se redujo y el producto bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. A una disolución enfriada de 7-(2'-fluoro-etoxiimino-metil)-sanciclicina (2 mmol) en metanol saturado con HCl se le añadió NaCNBH₃ (8 mmol) en porciones durante 8 horas mientras se agitaba a la misma temperatura. El disolvente se redujo y el producto bruto se purificó por HPLC prep. usando una columna C18 (gradiente lineal 10-40% acetonitrilo en trietanolamina 20 mM acuosa, pH 7,4) para dar un sólido amarillo: MS (Mz +1 = 506); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,61-4,55 (3H), 4,46 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,16 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 3,26-2,97 (9H), 2,45 (t, 1H, J = 14,4), 2,31 (m, 1H), 1,63 (m, 1H). Los compuestos AM, AB, AE, AR, AS, AT, AU, AY, AF y AX se prepararon en un modo similar y los compuestos AG, BA, BB, BC y BD se pueden preparar en un modo similar.

Amida de ácido 4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-(3-imino-isoxazolidin-2-ilmetil)-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto de referencia)



Una disolución de 7-formilsanciclicina (2 mmol) y 3-amino-oxi-propiononitrilo (4 mmol) en metanol (30 ml) se agitó durante la noche. El disolvente se redujo y el producto bruto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Una disolución de 7-(2'-cianoetoxiimmuno-metil)-sanciclicina en metanol con HCl se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una cantidad de NaCNBH₃ en porciones y se agitó durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y se purificó por HPLC prep. usando una columna C-18 (gradiente lineal 10-40% acetonitrilo en trietanolamina 20 mM acuosa, pH 7,4) para dar un sólido amarillo: MS (Mz+1 = 513); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,11 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 4,41 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,50 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,20-2,94 (9H), 2,38 (t, 1H, J = 15,3 Hz), 2,28 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). Los compuestos AM, AB, AE, AR, AS, AT, AU, AY, AF y AX se prepararon en un modo similar y los compuestos AG, BA, BB, BC y BD se pueden preparar en un modo similar.

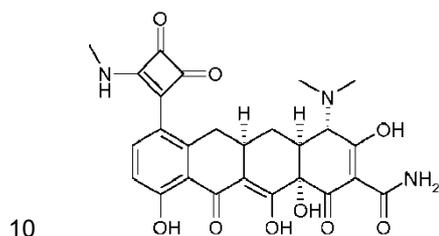
Amida de ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-7-(N,N"-diethylhidrazinometil)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto Z)



Una cantidad de 7-formil sanciclicina (0,5 g, 1,13 mmol) se combinó con 1,2-dietilhidrazina (0,546 g, 3,39 mmol), trietilamina (0,472 g, 3,39 mmol) y DMA (10 ml) en un vial de vidrio. La mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente bajo un manto de argón durante 45 minutos. Se añadió una cantidad de NaCNBH₃ (0,084 g, 1,36 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

vertió en agua (0,1% TFA), se cargó en un cartucho preparado de 5 g DVB y se eluyó con CH₃CN (0,1% TFA). Después de evaporar los extractos volátiles, el producto bruto se purificó sobre HPLC prep. usando una columna C18 (gradiente lineal 5-60% acetonitrilo en trietanolamina 20 mM acuosa, pH 7,4). El compuesto purificado se secó al vacío y se redisolvió en metanol (20 ml) saturado con HCl para intercambiar la sal. El compuesto se secó durante la noche sobre P₂O₅ para dar el producto (0,030 g, 6%) en la forma de un polvo amarillo. ESI-MS: (MH⁺) = 515. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (1H, d, J = 9Hz), 6,87 (1H, d, J = 9Hz), 4,18 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,00 (m, 10H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,24 (3H, t, J = 9Hz), 1,13 (m, 3H).

Amida de ácido (4S,4aS,5aR,12aS)-4-dimetilamino-3,10,12,12a-tetrahidroxi-7-(2-metilamino-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil)-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-naftaceno-2-carboxílico (Compuesto AD)



Una mezcla de 7-yodosanciclina (2 mmol), 3-isopropoxi-4-tributylestanil-ciclobut-3-eno-1,2-diona (4,4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,4 mmol) y CuI (0,4 mmol) en N,N-dimetilacetamida se irradió con microondas durante 50 minutos a 80 °C. El compuesto resultante se purificó usando una columna DVB para dar 7-(2'-isopropoxi-3',4'-dioxo-ciclobut-1'-enil)-sanciclina en la forma de un sólido amarillo: MS (Mz+1 = 553).

A una disolución de 7-(2'-isopropoxi-3',4'-dioxo-ciclobut-1'-enil)-sanciclina (0,9 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió 1 ml de 33% metilamina en etanol absoluto y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. El producto resultante se purificó por HPLC prep. usando una columna C18 (gradiente lineal 10-40% acetonitrilo en trietanolamina 20 mM acuosa, pH 7,4) para dar un sólido amarillo: MS (Mz+1 = 524); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,01 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,07-2,82 (9H), 2,45 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,52 (m, 1H). El compuesto AI también se puede preparar en un modo similar.

Ejemplo 2: Actividad antibacteriana

En este ejemplo, se evaluaron las actividades antibacterianas gram (+) y gram (-) de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención.

Se obtuvieron los valores de concentración inhibidora mínima (MIC) antibacteriana de gram (-) y gram (+) (µg/ml) usando metodología CLSI para pruebas de susceptibilidad antibacteriana. En cada día de prueba, se prepararon diluciones de compuestos en serie en placas de microdilución usando una estación de trabajo robótica Tecan. Se desarrollaron cultivos con caldo Mueller Hinton de cepas gramnegativas sensibles y resistentes representativas o se ajustaron para concordar con la turbidez de un estándar 0,5 McFarland. Se efectuaron 1:200 diluciones en un caldo adecuado (caldo Mueller Hinton enriquecido con cationes) para permitir un inóculo final de 1 x 10⁵ cfu. Las placas se incubaron a 35 °C en aire ambiente durante 18-24 horas, se leyeron en forma espectrofotométrica y se revisaron manualmente para detectar signos de desarrollo bacteriano. La dilución más baja de compuesto que inhibió el desarrollo se registró como el valor MIC. Se usó sangre lisada de caballo para enriquecer el caldo para las pruebas de *S. pneumoniae*. Los valores de MIC para cada compuesto se evaluaron contra *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. acnes*, *E. coli* y *B. theta*. Los resultados se exponen en la Tabla 3. Una buena actividad antibacteriana (p. ej., menos de aproximadamente 4 µg/ml) se indica con "****", la actividad antibacteriana más modesta (entre aproximadamente 4 y 8 µg/ml) se indica con "***" o la actividad antibacteriana débil (mayor que aproximadamente 8 µg/ml) se indica con "**". El símbolo "-" indica que no se obtuvieron datos.

Tabla 3

| Código del compuesto | <i>S. aureus</i> RN450 | <i>S. pneumoniae</i> 157E - Strep | <i>P. acnes</i> ATCC 6919 | <i>P. acnes</i> ATCC 11827 | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <i>E. coli</i> MG 1655 | <i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 |
|----------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| P | *** | *** | *** | *** | ** | ** | ** |
| U | *** | *** | *** | *** | *** | ** | ** |
| Y | *** | ** | *** | *** | * | * | * |
| Z | *** | *** | *** | *** | ** | ** | * |
| AA | *** | *** | *** | *** | ** | ** | ** |
| AB | *** | *** | *** | *** | ** | * | ** |
| AD | *** | *** | *** | *** | ** | ** | * |
| AE | *** | *** | *** | *** | ** | * | ** |
| AF | *** | *** | *** | *** | ** | ** | *** |
| AM | ** | ** | *** | *** | * | * | ** |
| AN | *** | *** | *** | *** | ** | * | ** |
| AO | *** | *** | *** | *** | *** | * | ** |
| AR | *** | *** | *** | *** | ** | ** | *** |
| AS | *** | ** | *** | *** | * | * | ** |
| AT | *** | *** | *** | *** | ** | * | *** |
| AU | *** | ** | *** | *** | * | * | ** |
| AV | *** | *** | *** | *** | ** | * | ** |
| AX | *** | *** | *** | *** | ** | ** | *** |
| AY | *** | ** | *** | *** | * | * | ** |
| Doxiciclina | *** | *** | *** | *** | *** | *** | ** |
| Minociclina | *** | *** | *** | *** | *** | *** | ** |

Ejemplo 3: Perfil de toxicidad

En este ejemplo, se evaluó la citotoxicidad de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención.

- 5 Se determinó la citotoxicidad de células mamíferas para evaluar riesgos potenciales *in vivo* asociados con los compuestos de tetraciclina de la invención. Se empleó un tinte no tóxico de reducción y oxidación ("Resazurina"; Azul Alamar) para evaluar el efecto de los compuestos de tetraciclina sobre el metabolismo celular. Al inicio del experimento, los cultivos de células mamíferas COS-1 o CHO se lavaron, tripsinizaron y cosecharon. Se prepararon suspensiones celulares, se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos con paredes negras y se incubaron durante la noche a 37 °C, en 5% CO₂ y aproximadamente 95% humedad. Al día siguiente, se prepararon diluciones en serie del fármaco de ensayo bajo condiciones estériles y se transfirieron a placas celulares. Las placas se incubaron luego bajo las condiciones anteriores durante 24 horas. Después del periodo de incubación, se aspiró el medio/fármaco, y se añadieron 50 µl de resazurina. Las placas después se incubaron bajo las condiciones anteriormente mencionadas durante 2 horas y luego en la oscuridad a temperatura ambiente por otros 30 minutos.
- 10

5 Se tomaron mediciones de fluorescencia (excitación 535 nm, emisión 590 nm) y se compararon los efectos tóxicos en las células tratadas frente a las células control en base al grado de fluorescencia en cada pocillo. Los resultados se exponen en la Tabla 4. Las puntuaciones de toxicidad de minociclina y doxiciclina se muestran para fines comparativos. Los compuestos que exhibieron poca citotoxicidad (p. ej., menos de aproximadamente 35 µg/ml) se indican con "****", los compuestos que exhibieron citotoxicidad moderada se indican con "***" (p. ej., entre aproximadamente 35 y 75 µg/ml) y los compuestos que exhibieron citotoxicidad mínima se indican con "**" (p. ej., mayor que aproximadamente 75 µg/ml).

Tabla 4

| Compuesto | Citotoxicidad COS-1 Cl ₅₀ (µg/ml) | Citotoxicidad CHO Cl ₅₀ (µg/ml) | Compuesto | Citotoxicidad COS-1 Cl ₅₀ (µg/ml) | Citotoxicidad CHO Cl ₅₀ (µg/ml) |
|-------------|--|--|-----------|--|--|
| Minociclina | * | * | AR | *** | ** |
| Doxiciclina | * | * | AS | * | * |
| P | * | * | AT | *** | *** |
| U | * | ** | AU | * | * |
| Y | * | * | AV | ** | ** |
| Z | * | * | AX | *** | *** |
| AA | * | * | | | |
| AB | *** | *** | | | |
| AD | *** | *** | | | |
| AE | * | *** | | | |
| AF | ** | ** | | | |
| AM | * | * | | | |
| AN | *** | *** | | | |
| AO | * | * | | | |

10 Ejemplo 4: Potencial fototóxico

En este ejemplo, se evaluó el potencial fototóxico de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención. En particular, se cosecharon fibroblastos 3T3 y se dispusieron en placas a una concentración de 1×10^5 células/ml, y las placas se incubaron durante la noche a 37°C, en 5% CO₂ y aproximadamente 95% humedad. Al día siguiente, se extrajo el medio de las placas y se reemplazó con disolución salina equilibrada de Hanks (HBSS). Se efectuaron diluciones del fármaco en HBSS y se añadieron a las placas. Para cada compuesto ensayado, se preparó una placa duplicada que no se expuso a la luz como control para la toxicidad del compuesto. Las placas se incubaron luego en una gaveta oscura (para controles), o bajo luz UV (lectura de medidor de 1,6-1,8 mW/cm²) durante 50 minutos. Las células después se lavaron con HBSS, se añadió medio fresco, y las placas se incubaron durante la noche como se describió previamente. Al día siguiente se añadió rojo neutro como indicador de la viabilidad celular. Las placas se incubaron luego durante otras 3 horas. Las células se lavaron con HBSS y se secaron en papel absorbente para eliminar el exceso de líquido. Se añadió una disolución de 50% EtOH, 10% ácido acético glacial y después de 20 minutos de incubación se leyó la absorbancia de las placas a 535 nm usando un espectrofotómetro Wallac Victor 5. La fototoxicidad reflejó la diferencia entre los cultivos tratados con luz y los cultivos control. Los resultados se exponen en la Tabla 5. Los resultados para el derivado de tetraciclina COL-3, así

como también doxiciclina y minociclina, se muestran para comparación. Los compuestos que exhibieron fototoxicidad se indican con "*****" (p. ej., menos de 5 µg/ml), los compuestos que exhibieron fototoxicidad moderada se indican con "****" (p. ej., más de aproximadamente 5 µg/ml y menos de aproximadamente 25 µg/ml), los compuestos que exhibieron poca fototoxicidad se indican con "***" (p. ej., más de aproximadamente 25 µg/ml y menos de aproximadamente 75 µg/ml) y los compuestos que exhibieron fototoxicidad mínima o ninguna se indican con "*" (p. ej., más de aproximadamente 75 µg/ml).

5

Tabla 5

| Código del compuesto | Tox50 oscuro (µM) | Tox50 UV (µM) | Código del compuesto | Tox50 oscuro (µM) | Tox50 UV (µM) |
|----------------------|-------------------|---------------|----------------------|-------------------|---------------|
| Minociclina | * | * | AM | * | * |
| Doxi ciclina | * | *** | AN | * | ** |
| COL-3 | ** | ***** | AO | * | * |
| P | * | ** | AR | * | ** |
| U | * | * | AS | * | * |
| Y | * | * | AT | * | **** |
| Z | * | * | AU | * | * |
| AA | * | * | AV | * | * |
| AB | * | *** | AX | * | * |
| AD | * | * | | | |
| AE | * | ** | | | |
| AF | * | * | | | |

Ejemplo 5. Determinación de semivida de la oxidación

En este ejemplo, se evaluó la semivida de minociclina y de un compuesto de tetraciclina utilizado en los métodos de la invención bajo condiciones oxidativas, como se describe en Nilges, *et al.* (Nilges M, Enochs W, Swartz H. J. Org. Chem. 1991, 56, 5623-30). Sin estar limitados por la teoría, se cree que la tinción de tejido puede ser causada por la inestabilidad oxidativa. Los compuestos de tetraciclina se sometieron a oxidación acelerada en un microrreactor de flujo continuo usando un exceso molar 15 de peryodato sódico a pH 11 y 22 °C. Se inactivaron alícuotas de cada mezcla de reacción en distintos puntos de tiempo con ácido ascórbico, y se determinó la desaparición de cada compuesto por RP-HPLC. Se obtuvieron constantes de velocidad y $t_{1/2}$ de pseudo primer orden a partir de gráficas logarítmicas ($A_0 - A_t/A_0$) frente a tiempo, en donde A_0 es el área de HPLC determinada para cada compuesto en tiempo = 0 y A_t es el área de HPLC en tiempo = t. Los resultados indicaron que la minociclina tuvo una semivida para oxidación de 8,2 segundos, mientras que el compuesto B tuvo una semivida para oxidación de 495 segundos.

15

Ejemplo 6: Actividad antibacteriana *in vivo* con el modelo *S. aureus*

En este ejemplo, se evaluó la actividad antibacteriana *in vivo* de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención.

20

25

Grupos de cinco ratones recibieron inyecciones intraperitoneales con una dosis letal de *S. aureus* RN450 en un medio de mucina. Los ratones fueron evaluados 24 horas después para determinar la supervivencia. Los animales no tratados experimentaron 100% de mortalidad. El tratamiento subcutáneo con una sola dosis de minociclina, doxiciclina o el compuesto de ensayo resultó en 100% de supervivencia. En algunos casos, se efectuó un estudio de dosis respuesta con el compuesto de modo tal que se pueda calcular un PD₅₀ (una dosis del compuesto que protege 50% de los animales). Los resultados se exponen en la Tabla 6.

Tabla 6

| Compuesto | Dosis (mg/kg) | Porcentaje de supervivencia | PD50 (mg/kg) |
|-----------------|---------------|-----------------------------|--------------|
| Sin tratamiento | - | 0(0/5) | -- |
| Minociclina | 5 | 100 (5/5) | 0,72 |
| Doxiciclina | 5 | 100 (5/5) | 0,13 |
| P | 5 | 100 (5/5) | 0,13 |
| AA | 5 | 100 (5/5) | -- |
| AD | | | 4,54 |
| AN | | | 1,1 |
| AF | | | 0,23 |
| AO | | | 0,48 |
| AR | | 0,58 | 0,58 |
| AT | | | 1,11 |

Ejemplo 7: Actividad antiinflamatoria *in vivo* con el modelo inflamatorio de edema de pata inducido por carragenano en ratas

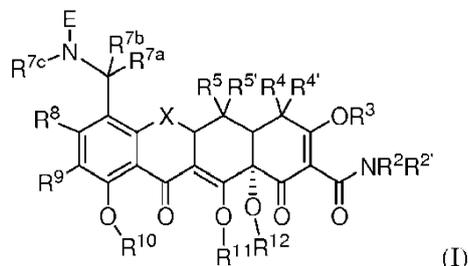
- 5 Para evaluar el potencial antiinflamatorio de los compuestos de tetraciclina utilizados en los métodos de la invención, se evaluaron los compuestos de tetraciclina en un modelo de inflamación de la pata trasera en ratas inducido por carragenano. El modelo utilizó una inyección sub-plantar de carragenano en la rata para inducir una respuesta inflamatoria. Se administró el compuesto de ensayo o disolución salina (control) IP, 30 minutos antes de una inyección subplantar de carragenano (1,5 mg/0,1 ml). Se midió el volumen de la pata (mm²) antes de la inyección subplantar y nuevamente 3 horas después de la inyección de carragenano usando un pletismómetro. Los resultados se exponen en la Figura 1. Se observan diferencias significativas según lo determinado por ANOVA unidireccional Kruskal-Wallis entre los animales control no tratados y los animales tratados (p = 0,5).

10 La Figura 1 compara la modulación de inflamación inducida por carragenano de minociclina en comparación con varias dosis del compuesto P. La minociclina exhibió una CE₅₀ a aproximadamente 50 mg/kg, mientras que el compuesto P exhibió actividad similar o mejor.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel en un sujeto, en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde

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

E es $\text{NR}^{7d}\text{R}^{7e}$ u OR^{7f} ;

10 R^2 , R^2 , R^4 , R^{4a} y R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno;

R^4 es $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, halógeno o hidrógeno;

15 R^5 y R^5 son cada uno en forma independiente hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanóilo, aroílo, alcaroílo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carboniloxi o aril carboniloxi;

R^6 y R^6 son cada uno en forma independiente hidrógeno, metileno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, aril, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;

20 R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} y R^{7f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilo, arilo, arilalquilo, alquilcarboniloxi o arilcarboniloxi, o R^{7c} y R^{7d} o R^{7c} y R^{7f} se unen para formar un anillo;

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

25 R^9 es hidrógeno, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, aminoalquilo, amido, arilalquenilo, arilalquinilo, tionitroso o $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{NR}^{9c})_{0-1}\text{C}(=\text{Z}')\text{ZR}^{9a}$;

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

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

R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

30 R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo; y

Y' e Y son cada uno en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrido, amino, amido, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;

35 en donde el término "alquilo" incluye tanto restos alquilo insustituídos como restos alquilo sustituidos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado, en donde dichos sustituyentes se seleccionan entre alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, aromático y heteroaromático;

40

en donde el término "alquenilo" incluye tanto restos alquenilo insustituídos como restos alquenilo sustituidos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado, en donde dichos sustituyentes se seleccionan entre grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, aromático y heteroaromático;

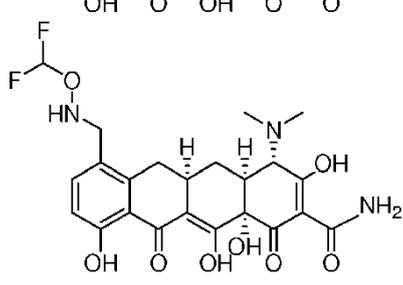
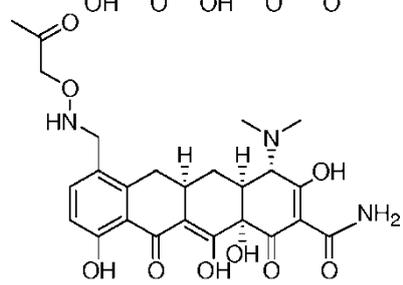
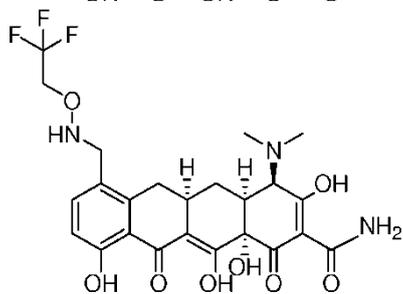
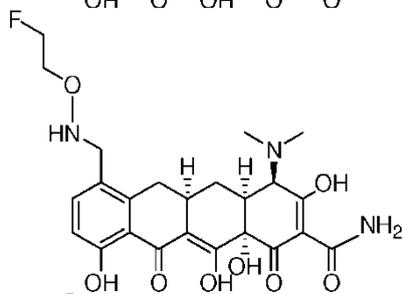
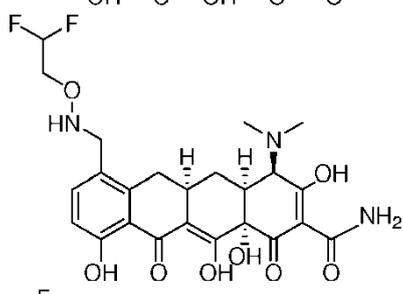
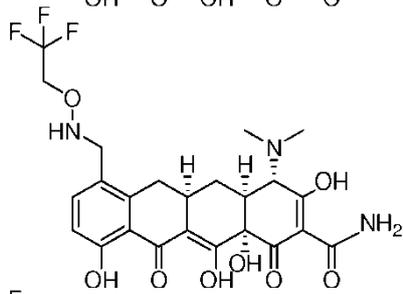
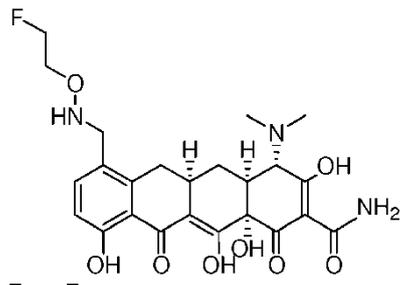
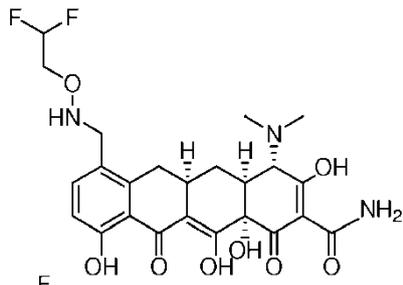
en donde el término "alquinilo" incluye tanto restos alquinilo insustituídos como restos alquinilo sustituidos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado, en donde dichos sustituyentes se seleccionan entre grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, aromático y heteroaromático;

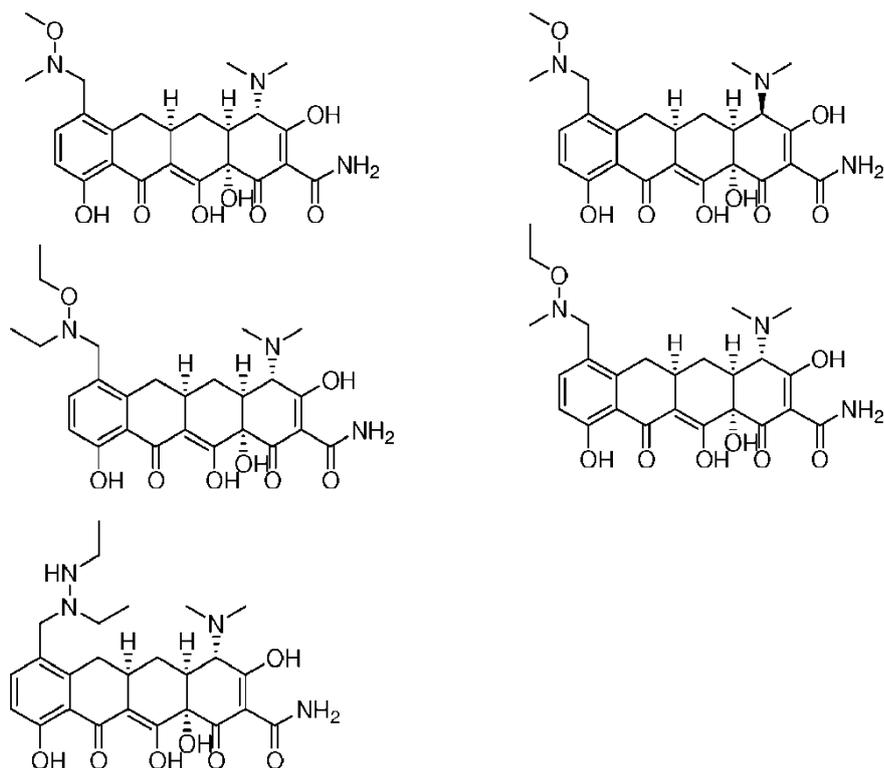
en donde el término "arilo" incluye grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, opcionalmente sustituidos en una o más posiciones del anillo con un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquil aminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo y alquilarilo;

en donde el término "acilo" incluye acilo sustituido con alquilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un aromático o heteroaromático;

en donde el término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos o insustituídos covalentemente unidos a un átomo de oxígeno y opcionalmente sustituidos con alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un aromático o heteroaromático.

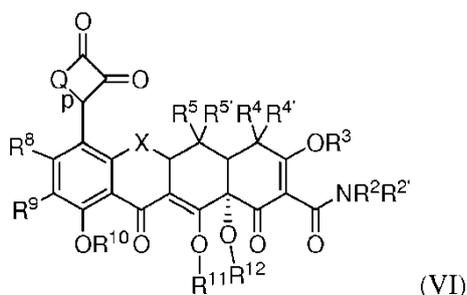
2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:





o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 3. Un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel en un sujeto, en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula VI o su sal farmacéuticamente aceptable:



en donde

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

- 10 p es un enlace sencillo o un doble enlace;

Q es CR^{7s} cuando p es un doble enlace o Q es $\text{CR}^{7s'}\text{R}^{7s''}$ cuando p es un enlace sencillo;

R^2 , R^2' , R^4 , R^{4a} y R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno;

- 15 R^4 es $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, halógeno o hidrógeno;

R^5 y $\text{R}^{5'}$ son cada uno en forma independiente hidroxilo, hidrógeno, tiol, alcanóilo, aroílo, alcaroílo, arilo, heteroaromático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, alquil carboniloxi o aril carboniloxi;

- 20 R^6 y $\text{R}^{6'}$ son cada uno en forma independiente hidrógeno, metileno, hidroxilo, halógeno, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;

R^{7s}, R^{7s'} y R^{7s''} son cada uno hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, amino, aminoalquilo, alquilamino, arilo, acilo, arilalquilo, alquil carboniloxi o arilcarboniloxi;

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

- 5 R⁹ es hidrógeno, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, arilalquilo, amino, aminoalquilo, amido, arilalquenilo, arilalquinilo, tionitroso - (CH₂)₀₋₃(NR^{9c})₀₋₁C(=Z')ZR^{9a};

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

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

- 10 R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} y R^{9f} son cada uno en forma independiente hidrógeno, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, arilalquilo, arilo, heterocíclico o heteroaromático;

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

Y' e Y son cada uno en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, sulfhidrilo, amino, amido, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino o un arilalquilo;

- 15 en donde el término "alquilo" incluye tanto restos alquilo insustituídos como restos alquilo sustituidos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado, en donde dichos sustituyentes se seleccionan entre alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, aromático y heteroaromático;
- 20

en donde el término "alquenilo" incluye tanto restos alquenilo insustituídos como restos alquenilo sustituidos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado, en donde dichos sustituyentes se seleccionan entre grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, aromático y heteroaromático;

25

- 30 en donde el término "alquinilo" incluye tanto restos alquinilo insustituídos como restos alquinilo sustituidos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarbonado, en donde dichos sustituyentes se seleccionan entre grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, aromático y heteroaromático;
- 35

en donde el término "arilo" incluye grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros que pueden incluir entre cero y cuatro heteroátomos, opcionalmente sustituidos en una o más posiciones del anillo con un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminoacarbonilo, arilalquil aminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico alquilarilo;

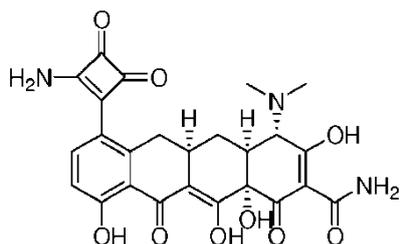
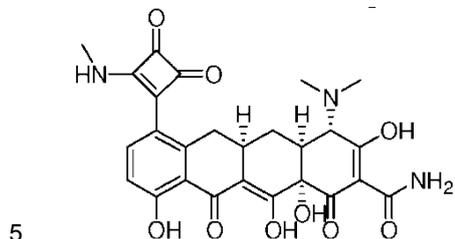
40

- 45 en donde el término "acilo" incluye acilo sustituido con alquilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino, acilamino, amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un aromático o heteroaromático;

- 50 y en donde el término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos e insustituidos covalentemente unidos a un átomo de oxígeno y opcionalmente sustituidos con alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquil amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio,

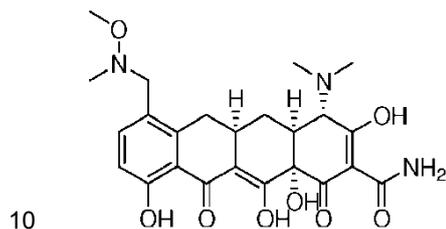
arilitio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un aromático o heteroaromático..

4. El compuesto para uso según la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es:



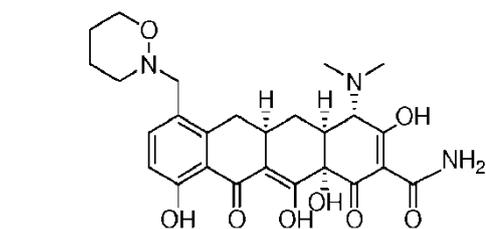
o su sal farmacéuticamente aceptable.

5. El compuesto para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto es:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto es:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde X es CR⁶R⁶, R⁴ es NR^{4a}R^{4b}, R^{4a} y R^{4b} son cada uno alquilo, y R², R², R³, R⁴, R⁵, R⁵, R⁶, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno hidrógeno.

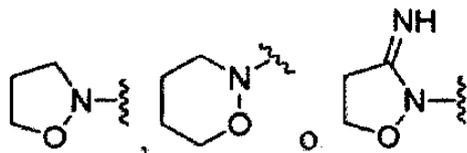
8. El compuesto para uso según la reivindicación 7, en donde R^{7a} y R^{7b} son hidrógeno.

20 9. El compuesto para uso según la reivindicación 8, en donde E es OR^{7f}.

10. El compuesto para uso según la reivindicación 9, en donde R^{7c} es hidrógeno.

11. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde R^{7f} es alquilo.

12. El compuesto para uso según la reivindicación 9, en donde R^{7c} y R^{7f} se unen para formar un anillo.
 13. El compuesto para uso según la reivindicación 12, en donde dicho anillo es un anillo de 5 o 6 miembros.
 14. El compuesto para uso según la reivindicación 13, en donde dicho anillo es



- 5 15. El compuesto para uso según la reivindicación 8, en donde R^{7c} es alquilo.
 16. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho compuesto se formula como un medicamento que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de dicho compuesto de tetraciclina sustituida.
 10 17. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho compuesto tiene un valor MIC inferior a aquel de doxiciclina o minociclina para *S. aureus*, *P. acnes* o *S. pneumoniae*.
 18. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho compuesto tiene un valor MIC inferior a 32 $\mu\text{g/ml}$ para *S. aureus*, *P. acnes* o *S. pneumoniae*.
 15 19. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho trastorno inflamatorio de la piel se selecciona del grupo que consiste en eczema, dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenoso, acné y rosácea.
 20. El compuesto para uso según la reivindicación 19, en donde dicho trastorno inflamatorio de la piel es acné.
 21. El compuesto para uso según la reivindicación 19, en donde dicho trastorno inflamatorio de la piel es rosácea.

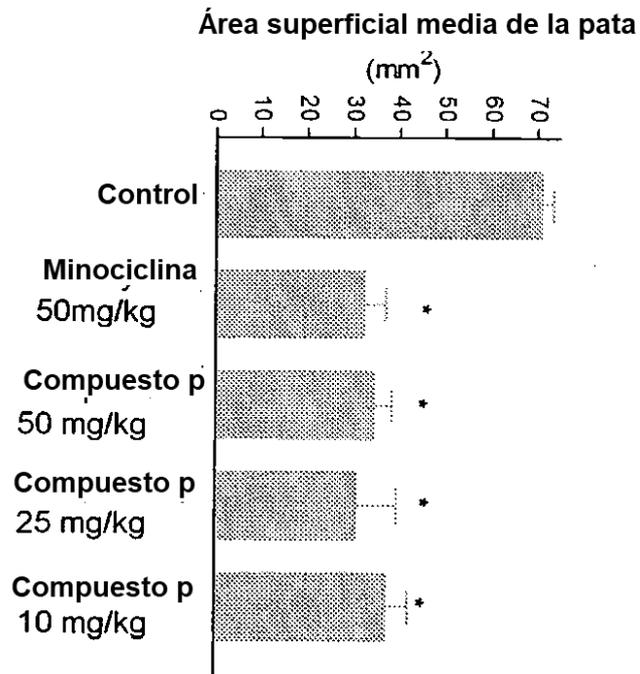


Figura 1