

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 474**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07F 9/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2013 PCT/IB2013/001780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13190384**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2013 E 13806968 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2861608**

54 Título: **Derivados de profármaco de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida**

30 Prioridad:

19.06.2012 US 201261661559 P

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

15.11.2019

73 Titular/es:

**DEBIOPHARM INTERNATIONAL SA (100.0%)
Forum "après-demain", Ch. Messidor 5-7
1006 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**PARTRIDGE, JOHN, J.;
COLUCCI, JOHN;
GAREAU, YVES;
THERIEN, MICHEL;
ZAMBONI, ROBERT;
HAFKIN, BARRY;
MARFAT, ANTHONY y
ZAGHDANE, HELMI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 731 474 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

Derivados de profármaco de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos 61/661.559, presentada el 19 de junio de 2012.

Antecedentes

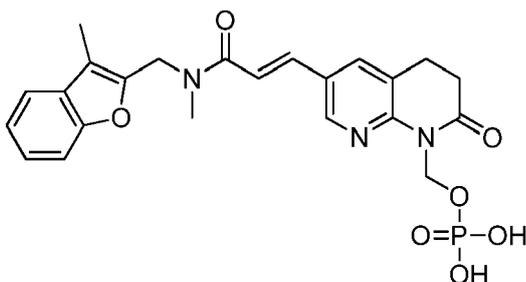
Las infecciones producidas por o relacionadas con bacterias son una causa principal de enfermedad humana en todo el mundo. Desgraciadamente, la frecuencia de resistencia a agentes antibacterianos convencionales ha aumentado notablemente en la última década, especialmente en relación con *Staphylococcus aureus*. Por ejemplo, un *S. aureus* resistente de este tipo incluye MRSA, resistente a meticilina, vancomicina, linezolid y muchas otras clases de antibióticos, o la recién descubierta resistencia de tipo Nueva Delhi metalo-beta-lactamasa-1 (NDM-1) que ha demostrado tener resistencia bacteriana a la mayoría de los agentes antibacterianos conocidos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, quinolonas y fluoroquinolonas, macrólidos, etc. Por tanto, existe una necesidad médica urgente no satisfecha de nuevos agentes que actúen contra dianas bacterianas.

En los últimos años, se han desarrollado inhibidores de FabI, una diana bacteriana implicada en la síntesis de ácidos grasos bacterianos, y muchos han sido prometedores con respecto a su potencia y tolerancia en humanos, incluyendo un inhibidor de FabI muy prometedor, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida. Sin embargo, se ha encontrado que este compuesto es difícil o imposible de formular en formulaciones orales y parenterales aceptables (por ejemplo, intravenosas o subcutáneas), y tiene una marcada insolubilidad, con estabilidad en disolución y biodisponibilidad oral escasas. Se ha invertido mucho esfuerzo, durante una década o más, para diseñar y sintetizar un compuesto alternativo que mantenga una inhibición de FabI significativa tras la administración, pero que tenga características físicas y químicas mejoradas que finalmente permitan formulaciones orales y parenterales prácticas. Tales esfuerzos se divulgan, por ejemplo, en el documento WO 2008/098374 A1. Hasta ahora, no se ha identificado ningún compuesto de este tipo que tenga estabilidad adecuada en estado sólido, en disoluciones acuosas, junto con la biodisponibilidad oral excelente que es necesaria para la administración oral y/o parenteral, y que pueda formularse para dar un medicamento oral y/o intravenoso o intramuscular usando métodos prácticos y utilizados habitualmente en la fabricación de formulaciones estériles.

Sumario

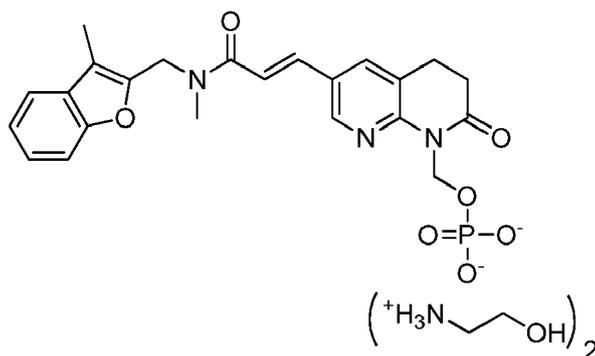
La presente divulgación se refiere a profármacos específicos del compuesto activo (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida (compuesto IV), un potente inhibidor del metabolismo de ácidos grasos bacterianos (a través de la inhibición de FabI). Los compuestos de profármacos divulgados pueden administrarse mediante vías orales, intravenosas y/o intramusculares y una vez administrados, experimentan una biotransformación *in vivo* en una o más fases para liberar el compuesto activo. Los profármacos divulgados son sorprendentemente estables en estado sólido, mientras que también tienen altas propiedades de biodisponibilidad y solubilidad acuosa. Por ejemplo, también se ha encontrado que uno o más compuestos divulgados son sorprendentemente estables a la esterilización mediante radiación gamma, y por tanto muy adecuados para la producción de una formulación estéril para su uso en el tratamiento de enfermedades producidas por infecciones bacterianas.

En el presente documento se proporcionan, por ejemplo, compuestos representados por:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un compuesto representado por:



que es tanto sorprendentemente estable en forma cristalina como muy soluble en disoluciones acuosas a temperatura ambiente (por ejemplo 25°C).

5

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa perfiles de concentración plasmática media-tiempo de los compuestos divulgados a un nivel de dosis de 5 mg/kg en perros macho y ratas hembra.

10

La figura 2 representa farmacocinéticas comparativas de los compuestos divulgados en perros tras la administración a través de infusión intravenosa.

15

La figura 3 representa la correlación de la exposición (AUC) con niveles de dosis oral de los compuestos divulgados en A) perro y B) rata.

Las figuras 4-7 representan espectros de XRPD de diversos compuestos divulgados.

Descripción detallada

20

Introducción

La divulgación se refiere en general a compuestos que son en parte por ejemplo, solubles y estables en agua y/o en otros disolventes por ejemplo, a temperatura ambiente a un pH aceptable tal como un pH de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, por ejemplo a un pH de aproximadamente 6, o aproximadamente 7.

25

Definiciones

Por motivos de conveniencia, antes de la descripción adicional de la presente invención, se recogen aquí determinados términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la divulgación y entenderse por un experto en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido con frecuencia por un experto habitual en la técnica.

30

Los artículos “un” y “una” se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

35

El término “incluyendo” se usa para significar “incluyendo pero sin limitarse a”. “Incluyendo” e “incluyendo pero sin limitarse a” se usan de manera intercambiable.

40

El término “FabI” está reconocido en la técnica y se refiere a la enzima bacteriana que se cree que funciona como una proteína transportadora de enoíl-acilo (ACP) reductasa en la etapa final de las cuatro reacciones implicadas en cada ciclo de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos. Se cree que esta enzima está ampliamente distribuida en bacterias y plantas.

45

El término “inhibidor enzimático” se refiere a cualquier compuesto que impide que una enzima lleve a cabo de manera eficaz sus respectivas funciones bioquímicas. Por tanto un “inhibidor de FabI” es cualquier compuesto que inhibe que FabI lleve a cabo su función bioquímica. La cantidad de inhibición de la enzima realizada por un compuesto de este tipo variará y se describe en el presente documento y en otra parte.

50

El término “agente antibiótico” o “agente antibacteriano” significará cualquier fármaco que sea útil en el tratamiento, la prevención, o en cualquier caso la reducción de la gravedad de cualquier trastorno bacteriano, o cualquier complicación del mismo, incluyendo cualquiera de los estados, enfermedades o complicaciones que surjan a partir

del mismo y/o descritos en el presente documento. Los agentes antibióticos incluyen, por ejemplo, cefalosporinas, quinolonas y fluoroquinolonas, penicilinas e inhibidores de beta-lactamasa, carbapenémicos, monobactámicos, macrólidos y lincosamidas, glicopéptidos, rifampina, oxazolidinonas, tetraciclinas, aminoglicósidos, estreptograminas, sulfonamidas, y similares. Otras categorías generales de agentes antibióticos o antibacterianos que pueden formar parte de una composición objeto incluyen aquellos agentes conocidos por los expertos en la técnica como antibióticos y que se califican como (estando los términos definidos entre comillas): “artículos farmacológicos” reconocidos en la Farmacopea de los Estados Unidos oficial o en el Formulario Nacional oficial (o en cualquier suplemento del mismo); “nuevo fármaco” y “nuevo fármaco de animal” aprobado por la FDA de los EE.UU. como aquellos términos usados en el título 21 del Código de los Estados Unidos; cualquier fármaco que requiera la aprobación de una entidad gubernamental, en los EE.UU. o en otro país (“fármaco aprobado”); cualquier fármaco para el que sea necesario obtener la aprobación normativa para cumplir con 21 U.S.C. §355(a) (“fármaco aprobado según la normativa”); cualquier agente que se someta o se haya sometido a una solicitud de fármaco humano según 21 U.S.C. §379(g) (“fármaco humano”). (Todas las referencias al código legal para esta definición se refieren a tal código en la fecha de presentación original de la solicitud provisional de la que reivindica prioridad esta solicitud). En el presente documento se divulgan otros agentes antibióticos o antibacterianos y los conocen los expertos en la técnica. En determinadas realizaciones, el término “agente antibiótico” no incluye un agente que sea inhibidor de FabI, de modo que las combinaciones de la presente invención en determinados casos incluirán un agente que sea un inhibidor de FabI y otro agente que no lo sea.

El término “enfermedad” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad producida por o relacionada con infección por un organismo.

El término “enfermedad bacteriana” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad producida por o relacionada con infección por bacterias.

El término “cis” está reconocido en la técnica y se refiere a la disposición de dos átomos o grupos alrededor de un doble enlace de manera que los átomos o grupos estén en el mismo lado del doble enlace. Las configuraciones cis a menudo están marcadas como configuraciones (Z).

El término “sustancialmente igual” cuando se usa para describir patrones de difracción de rayos X en polvo pretende incluir patrones en los que los picos están dentro de una desviación estándar de $\pm 0,2 \ 2\theta$.

El término “trans” está reconocido en la técnica y se refiere a la disposición de dos átomos o grupos alrededor de un doble enlace de manera que los átomos o grupos estén en lados opuestos de un doble enlace. Las configuraciones trans a menudo están marcadas como configuraciones (E).

El término “agente terapéutico” está reconocido en la técnica y se refiere a cualquier resto químico que sea un principio biológica, fisiológica o farmacológicamente activo que actúe de manera local o sistémica en un sujeto. Ejemplos de agentes terapéuticos, también denominados “fármacos”, se describen en referencias bibliográficas bien conocidas tales como The Merck Index, The Physicians Desk Reference y The Pharmacological Basis of Therapeutics, e incluyen, sin limitación, medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, la prevención, el diagnóstico, la cura o la mitigación de una dolencia o enfermedad; sustancias que afectan a la estructura o función del cuerpo; o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos una vez que se han situado en un entorno fisiológico. Agentes antibióticos y antibacterianos y los inhibidores de Fab I son ejemplos de agentes terapéuticos.

El término “efecto terapéutico” está reconocido en la técnica y se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente en mamíferos, y más particularmente en humanos, producido por un principio farmacológicamente activo. Por tanto, el término significa cualquier sustancia destinada al uso en diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o en la mejora de las condiciones y/o el desarrollo físico o mental deseable en un animal o humano. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa aquella cantidad de tal sustancia que produce algún efecto local o sistémico deseado a una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de tal sustancia variará dependiendo del sujeto y del estado patológico que esté tratándose, del peso y de la edad del sujeto, de la gravedad del estado patológico, de la manera de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto habitual en la técnica. Por ejemplo, determinadas composiciones de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a tal tratamiento.

El término “quiral” está reconocido en la técnica y se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder superponerse sobre la pareja de imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre su pareja de imagen especular. Una “molécula proquiral” es una molécula que tiene el potencial de convertirse en una molécula quiral en un proceso particular.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, existen como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El enantiómero y los diastereómeros pueden designarse con los símbolos “(+)”, “(-)”, “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del

átomo de carbono estereogénico, pero el experto reconocerá que una estructura puede indicar uno o más centros quirales implícitamente. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden designarse como "(±)" en la nomenclatura, pero el experto reconocerá que una estructura puede indicar un centro quiral implícitamente. Los isómeros geométricos, que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o de la disposición de sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o anillo heterocíclico, también pueden existir en los compuestos de la presente invención. El símbolo ----- indica un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple tal como se describe en el presente documento. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan que están en la configuración "Z" o "E" en la que los términos "Z" y "E" se utilizan según las normas de la IUPAC. A menos que se especifique de otro modo, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan isómeros tanto "E" como "Z". Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden denominarse alternativamente "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico también puede designarse como "cis" o "trans". El término "cis" representa los sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa los sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se designan "cis/trans" o "Z/E".

El término "estereoisómeros" cuando se usa en el presente documento consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. La presente invención abarca varios estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. También se contemplan isómeros conformacionales y rotámeros de los compuestos divulgados.

Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas líquidas quirales o (4) resolución cinética usando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también pueden resolverse en sus enantiómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un solo reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, se conocen bien en la técnica. Las síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones tanto enantio como diastereoselectivas. Para ejemplos, véase Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en formas cristalinas o polimorfas individuales o múltiples. En una realización, el compuesto es amorfo. En una realización, el compuesto es un solo polimorfo. En otra realización, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otra realización, el compuesto está en forma cristalina.

La invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la invención que son idénticos a los citados en el presente documento, excepto que uno o más átomos está(n) reemplazado(s) por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener uno o más átomos de H reemplazados con deuterio.

Determinados compuestos divulgados marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejidos de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y el carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, requisitos de semivida *in vivo* aumentada o dosificación reducida) y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse en general siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en, por ejemplo, los ejemplos en el presente documento sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

El término "DE₅₀" está reconocido en la técnica. En ciertas realizaciones, DE₅₀ significa la dosis eficaz de un fármaco que produce el 50% de su respuesta o efecto máximo, o alternativamente, la dosis que produce una respuesta

predeterminada en el 50% de las preparaciones o los sujetos de prueba. El término "DL₅₀" está reconocido en la técnica. En determinadas realizaciones, DL₅₀ significa la dosis de un fármaco que es letal en el 50% de los sujetos de prueba. El término "índice terapéutico" es un término reconocido en la técnica que se refiere al índice terapéutico de un fármaco, definido como DE₅₀/DL₅₀.

5 El término "K_i" está reconocido en la técnica y se refiere a la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor.

10 El término "antimicrobiano" está reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento para prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios tales como bacterias, hongos, protozoos y virus.

El término "antibacteriano" está reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento para prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios de bacterias.

15 El término "microbio" está reconocido en la técnica y se refiere a un organismo microscópico. En determinadas realizaciones, el término microbio se aplica a bacterias. En otras realizaciones, el término se refiere a formas patógenas de un organismo microscópico.

20 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-6, 1-4 ó 1-3 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃, respectivamente. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

25 Además, el término "alquilo" (o "alquilo inferior") incluye "alquilos sustituidos", que se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcóxilo, un fosforilo, un fosfonato, un fosfinato, un fosfato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los restos sustituidos en la cadena hidrocarbonada pueden estar sustituidos en sí mismos, si resulta apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato, fosfinato y fosfato), sulfonilo (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), nitrilo e isonitrilo, y similares.

30 El término "arilo" está reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos de un solo anillo de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también pueden denominarse "heteroarilo" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcóxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, fosfato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes para dos anillos contiguos (los anillos son "anillos condensados") en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclilos.

35 El término "aralquilo" o "arilalquilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

40 El término "carbociclo" está reconocido en la técnica y se refiere a un anillo aromático o no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono.

45 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado monocíclico de, por ejemplo, 3-6 ó 4-6 carbonos, denominado en el presente documento, por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₆" o "cicloalquilo C₄₋₆", y derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexano, ciclopentano, ciclobutano o ciclopropano.

50 Los términos "halo" o "halógeno" tal como se usan en el presente documento se refieren a F, Cl, Br o I.

55 Los términos "heteroarilo", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un sistema de anillos

aromáticos monocíclicos de 4-6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, dicho anillo de heteroarilo puede estar unido al radical adyacente a través de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, benzofurano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, triazol, piridina y pirimidina.

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" tal como se usan en el presente documento, se refieren al radical -OH.

El término "nitro" está reconocido en la técnica y se refiere a -NO₂; el término "halógeno" está reconocido en la técnica y se refiere a -F, -Cl, -Br o -I; el término "sulfhidrilo" está reconocido en la técnica y se refiere a -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonilo" está reconocido en la técnica y se refiere a -SO₂. "Haluro" designa el anión correspondiente de los halógenos, y "pseudohaluro" tiene la definición expuesta en la página 560 de "Advanced Inorganic Chemistry" de Cotton y Wilkinson, Interscience Publishers, 1966.

La definición de cada expresión, por ejemplo alquilo, m, n, y similares, cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en otras partes de la misma estructura.

Los términos triflilo, tosilo, mesilo y nonaflilo están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanosulfonilo, respectivamente. Los términos triflato, tosilato, mesilato y nonaflato están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos funcionales trifluorometanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato y nonafluorobutanosulfonato y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos con experiencia habitual en la técnica aparece en el primer número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations.

Determinados compuestos contenidos en las composiciones divulgadas en el presente documento pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. Además, los polímeros de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente divulgación contempla que todos estos compuestos, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros R y S, los diastereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, se encuentran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que la totalidad de tales isómeros, así como las mezclas de los mismos, estén incluidos en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto divulgado en el presente documento, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

El término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que experimenta una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son con frecuencia, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo.

Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución es según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta transformación espontáneamente, tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación u otra reacción.

El término "sustituido" también se contempla que incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos anteriormente en el presente documento. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta divulgación, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos. No se pretende que esta divulgación se limite en modo alguno por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos,

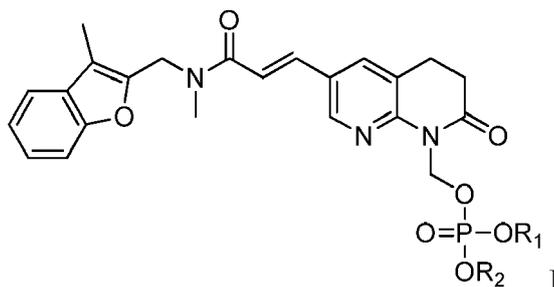
- 5 versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª edición, 1986-87, cubierta interior. También para los fines de la divulgación, se contempla que el término “hidrocarburo” incluye todos los compuestos permisibles que tienen al menos un átomo de hidrógeno y uno de carbono. En un aspecto amplio, los hidrocarburos permisibles incluyen compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos que pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- La definición de cada expresión, por ejemplo alquilo inferior, m, n, p y similares, cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en cualquier otra parte de la misma estructura.
- 10 El término “sales farmacéuticamente aceptables” está reconocido en la técnica y se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas, o a las sales de adición de bases orgánicas o inorgánicas de los compuestos, incluyendo, por ejemplo, las contenidas en las composiciones de la presente invención.
- 15 El término “tratar” incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción, modulación o eliminación, que dé como resultado la mejora del estado, la enfermedad, el trastorno y similares.
- 20 El término “tratamiento profiláctico” o “terapéutico” está reconocido en la técnica y se refiere a la administración al huésped de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica del estado no deseado (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al huésped contra el desarrollo del estado no deseado, mientras que si se administra después de la manifestación del estado no deseado, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o mantener el estado no deseado existente o los efectos secundarios del mismo).
- 25 Un “paciente”, “sujeto” o “huésped” que va a ser tratado por el método objeto puede significar un animal o bien humano o bien no humano. Los animales no humanos incluyen animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros) y animales criados para el consumo (es decir, animales de producción), tales como vacas, cerdos, pollos.
- 30 El término “mamífero” se conoce en la técnica, y los mamíferos a modo de ejemplo incluyen humanos, primates, animales bovinos, porcinos, caninos, felinos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).
- 35 El término “biodisponible” está reconocido en la técnica y se refiere a una forma de la divulgación objeto que permite que la cantidad administrada o una parte de ella se absorba por, se incorpore en o esté fisiológicamente disponible para un sujeto o paciente al que se administra.
- 40 El término “portador farmacéuticamente aceptable” está reconocido en la técnica y se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en portar o transportar cualquier composición objeto o componente de la misma desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con la composición objeto y sus componentes y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como dextrosa, lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo, behenato de glicerilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Los excipientes divulgados pueden servir para más de una función. Por ejemplo, los rellenos o aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.
- 55 Los equivalentes contemplados de las composiciones descritas en el presente documento incluyen composiciones que en cualquier caso corresponden a las mismas, y que tienen las mismas propiedades generales de las mismas, en las que se realizan una o más variaciones simples de sustituyentes o componentes que no afectan adversamente las características de las composiciones de interés. En general, los componentes de las composiciones de la divulgación pueden prepararse mediante los métodos ilustrados en el esquema de reacción general y procedimientos escritos, por ejemplo, tal como se describe a continuación, o mediante modificaciones de los mismos, utilizando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas en sí mismas, pero que no se mencionan en el presente documento.
- 60 Los compuestos divulgados pueden caracterizarse por difracción de rayos X de polvo (XRPD). Puede obtenerse un espectro de XRPD con un error de medición dependiendo de las condiciones de medición. En particular, las
- 65

intensidades en un XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición. Por tanto, debe entenderse que los compuestos que proporcionan cualquier espectro de XRPD sustancialmente igual a los espectros divulgados se encuentran dentro del alcance de la divulgación. Los expertos en la técnica pueden evaluar fácilmente la identidad sustancial de los espectros de XRPD.

En general, un error de medición del ángulo de difracción para una difracción de rayos X en polvo es de aproximadamente el 5% o menos, y debe tenerse en cuenta tal grado de error de medición en relación con los ángulos de difracción. Por ejemplo, los ángulos de difracción pueden notificarse con un error de medición de $\pm 1^\circ$, $\pm 2^\circ$, $\pm 3^\circ$ o $\pm 5^\circ 2\theta$.

Compuestos

En el presente documento se divulgan, por ejemplo, compuestos representados por la fórmula I:



donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un metal alcalino, NH_4^+ , $\text{NH}^+(\text{R}_3)_3$, $\text{NH}_2^+(\text{R}_3)_2$ y $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$, o R_1 y R_2 tomados juntos son un metal alcalinotérreo; y R_3 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , arilo (por ejemplo, fenilo) y arilalquilo C_{1-6} (por ejemplo bencilo).

En determinadas realizaciones, R_1 y R_2 son cada uno $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$; o R_1 y R_2 es H; y uno de R_1 y R_2 es NH_4^+ o $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$. R_3 por ejemplo, puede ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

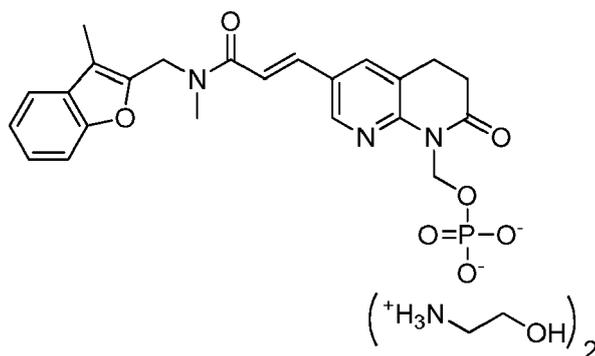
En determinadas realizaciones, R_1 y R_2 son un metal alcalino. Los metales alcalinos se encuentran en el grupo 1 de la tabla periódica y tienen solo un electrón en su capa externa. Ejemplos de metales alcalinos son litio, sodio y potasio. En determinadas realizaciones, por ejemplo, el metal alcalino es sodio o potasio.

En otras realizaciones, R_1 y R_2 tomados juntos son un metal alcalinotérreo. Los metales alcalinotérreos se encuentran en el grupo 2 de la tabla periódica y tienen un número de oxidación de $+2$. Ejemplos de metales alcalinotérreos son berilio, magnesio y calcio. En determinadas realizaciones, por ejemplo, el metal alcalinotérreo es calcio o magnesio.

En algunas realizaciones, R_1 y R_2 tomados juntos son un metal de los grupos 8-12 de la tabla periódica que tiene un número de oxidación de $+2$, tal como hierro, níquel, cobre y zinc, o $+3$, tal como hierro. En determinadas realizaciones, por ejemplo, el metal es hierro o zinc.

Aún en otra realización, R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y un resto de amonio representado por $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$. En otras realizaciones determinadas uno de R_1 o R_2 es H; si R_1 es H, R_2 es un resto de amonio representado por $\text{N}(\text{R}_3)_4^+$ (por ejemplo, $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$), o si R_2 es H, R_1 es un resto de amonio representado por $\text{N}(\text{R}_3)_4^+$ (por ejemplo, $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$). Alternativamente, tanto R_1 como R_2 pueden ser cada uno $\text{NH}_3^+(\text{R}_3)$. En determinadas realizaciones, el resto de amonio se selecciona del grupo que consiste en amonio, metilamonio, dimetilamonio, etilamonio, dietilamonio, etanolamonio, dietanolaminio y trietanolamonio.

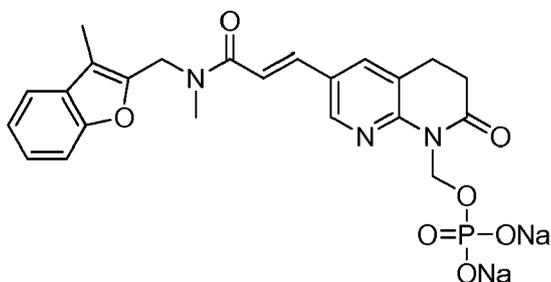
En algunas realizaciones, por ejemplo, un compuesto proporcionado se representa por:



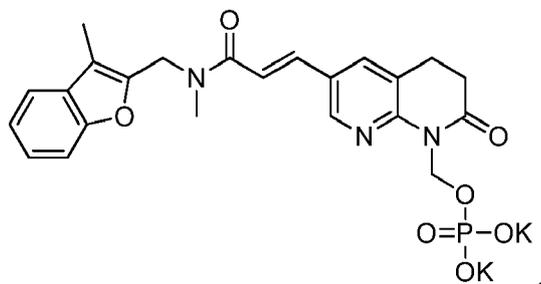
(sal de bis-etanolamonio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H-il)metilo; compuesto 10)

5

En otras realizaciones, un compuesto proporcionado se representa por:

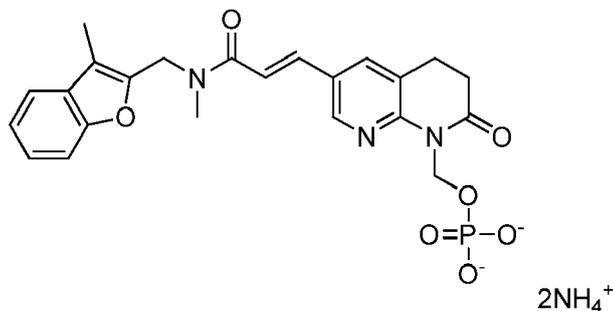


10 (sal de disodio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H-il)metilo; compuesto 9) o el compuesto:



15 (sal de dipotasio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H-il)metilo; compuesto 11)

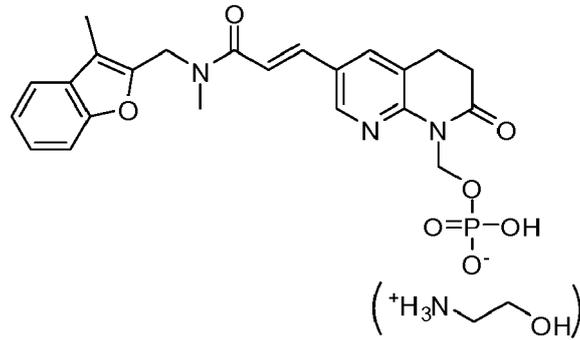
Aún en otra realización, un compuesto representativo es



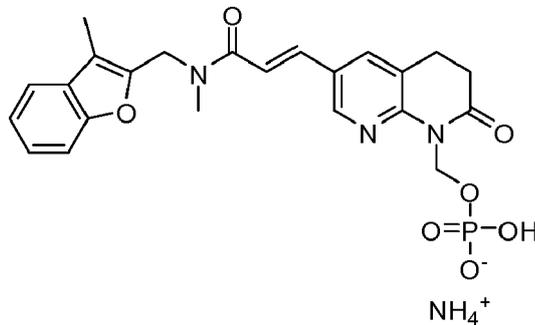
20

(sal de bis-amonio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H-il)metilo; compuesto 14).

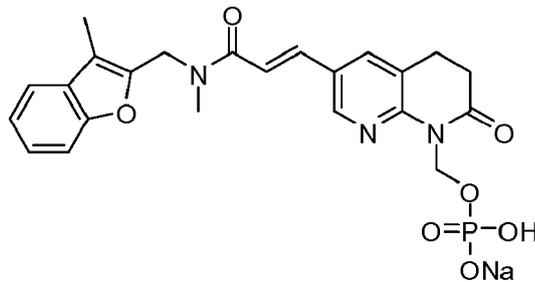
25 Compuestos a modo de ejemplo proporcionados en el presente documento pueden estar representados por:



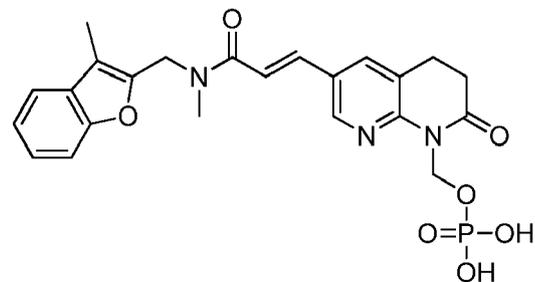
5 (sal de monoetanolamnio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo);



10 (sal de monoamnio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo);



15 (sal de monosodio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo), y:



20 (fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo, compuesto V).

En determinadas realizaciones, por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente documento, una vez administrados, poseen perfiles de biodisponibilidad mejorados cuando se comparan con (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida (compuesto IV) o sales de la misma. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente documento pueden poseer una biodisponibilidad al

menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces, al menos 10 veces o al menos 20 veces mayor en comparación con (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida o sales de la misma.

5 En determinadas realizaciones, por ejemplo, los compuestos divulgados, una vez administrados, en el presente documento poseen perfiles de biodisponibilidad mejorados cuando se comparan con la sal p-toluenosulfónica de la (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente documento pueden poseer una biodisponibilidad al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces, al menos 10 veces o al menos 20 veces mayor (por ejemplo, biodisponibilidad oral) en comparación con la sal p-toluenosulfónica de la (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida o sales de la misma.

15 En otro aspecto, en el presente documento se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En determinadas realizaciones, la composición se formula para una de: administración intravenosa, administración inyectable, administración tópica, administración sistémica, administración en aerosol al epitelio respiratorio o administración oral. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona una composición que comprende un compuesto divulgado y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado para administración oral, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intranasal o una composición adecuada para inhalación.

25 Métodos

En el presente documento se divulgan métodos de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que lo necesita la composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado.

30 En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado, donde cuando el compuesto se administra a dicho paciente, proporciona un nivel plasmático medio al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces, al menos 10 veces o al menos 20 veces mayor que el obtenido administrando la misma cantidad de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida o sales de la misma, en base molar, aproximadamente a las 4 horas después de la administración.

40 En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado, en el que cuando el compuesto divulgado se administra a dicho paciente, proporciona un nivel plasmático medio de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces, al menos 10 veces o al menos 20 veces mayor que el obtenido administrando la misma cantidad, en base molar, de sal de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida del ácido p-toluenosulfónico, aproximadamente a las 4 horas después de la administración. En determinadas realizaciones, el paciente es un humano.

50 Además, en el presente documento se proporciona un método para tratar fibrosis quística en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto divulgado. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de fibrosis quística en un paciente que lo necesita que comprende administrar mediante inhalación una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto divulgado. Alternativamente, se proporciona un método de tratamiento de fibrosis quística en un paciente que lo necesita, que comprende administrar por vía oral, rectal o parenteral un compuesto divulgado.

55 En el presente documento se divulgan métodos de tratamiento de una infección por *S. aureus* (por ejemplo, una infección por *S. aureus* resistente a meticilina) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto divulgado. Otros métodos contemplados incluyen tratar infección por *H. influenza* y/o *P. aeruginosa* en un paciente que lo necesita (por ejemplo, un paciente que padece fibrosis quística que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto divulgado).

60 Por ejemplo, en el presente documento se divulga un método de tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía enteral (por ejemplo, oral) una composición que comprende un compuesto divulgado, por ejemplo el compuesto 10. Tales métodos pueden comprender además administrar, en una forma de dosificación separada, un agente antibacteriano o antibiótico adicional tal como se divulga en el presente documento. Además, en el presente documento se divulga un método de tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que lo necesita que comprende administrar por vía parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) una composición que comprende un compuesto divulgado, por ejemplo el

compuesto 10. En algunas realizaciones, se contemplan métodos de tratamiento de una infección bacteriana mediante la administración sistémica de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto divulgado.

5 Los términos “administración sistémica”, “administrado por vía sistémica”, “administración periférica” y “administrado por vía periférica” se reconocen en la técnica y se refieren a la administración de una composición objeto, material terapéutico u otro distinta de directamente en el sistema nervioso central, de manera que entre en el sistema del paciente y, por tanto, se someta al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

10 Los términos “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral” se reconocen en la técnica y se refieren a modos de administración distintos de administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión.

15 También se contempla la administración tópica, por ejemplo un método de tratamiento de una infección bacteriana oftálmica que comprende administrar por vía tópica una cantidad eficaz de un compuesto divulgado.

20 Se apreciará que en determinadas realizaciones, los métodos contemplados pueden incluir administración mediante inhalación o instilación intratraqueal de una composición (por ejemplo una composición en aerosol, tamponada para pH) que comprende un compuesto divulgado. El término “administración inhalada” incluye la administración de una distribución sustancialmente uniforme de partículas dimensionadas apropiadamente al epitelio respiratorio de la nariz, las vías respiratorias centrales, el aspecto periférico del pulmón y/o la región alveolar del pulmón. Tales partículas pueden introducirse en el paciente y/o producirse usando un dispositivo apropiado.

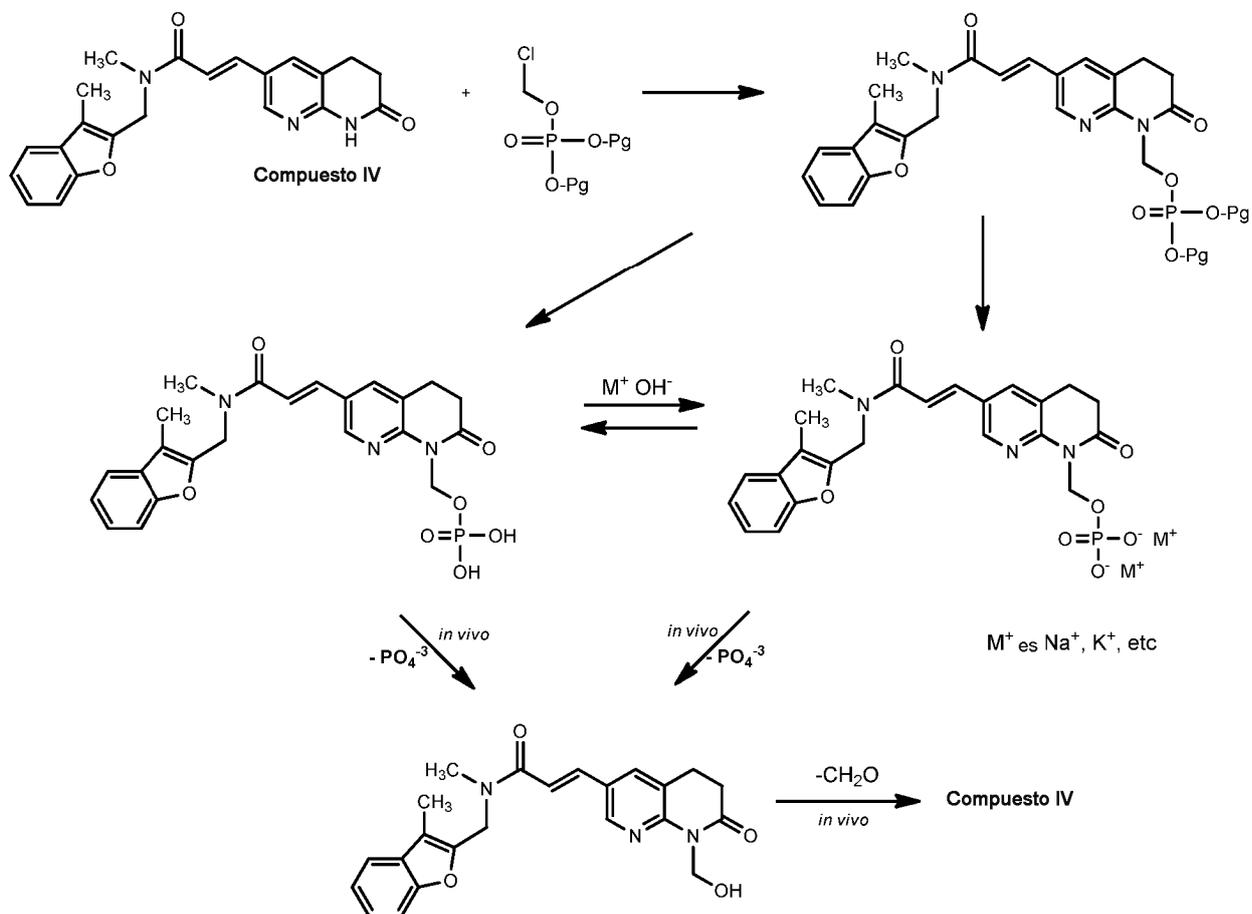
25 Los métodos divulgados también pueden incluir la administración de uno más agentes adicionales, por ejemplo que comprenden adicionalmente administrar uno o más agente(s) antibiótico(s) adicional/adicionales. Por ejemplo, en el presente documento se divulga un método de tratamiento de una infección bacteriana en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado, y administrar adicionalmente (de manera simultánea o secuencial) uno o más agentes antibióticos o agentes antibacterianos seleccionados del grupo que consiste en: vancomicina, clindamicina, macrólidos, linezolid, sulfametoxazol (y/u otras sulfamidas),
30 cefalosporinas, carbapenémicos, tetraciclinas, gliciliclinas, tobramicina, arbekacina, gentamicina, quinolonas (por ejemplo fluoroquinolonas, tales como ciprofloxacina, levofloxacina) o pleuromutilinas y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de una infección bacteriana oftálmica que comprende administrar por vía tópica una cantidad eficaz de un compuesto divulgado, y opcionalmente
35 administrar adicionalmente una fluoroquinolona y/o un aminoglicósido. En otras realizaciones, en el presente documento se divulga un método de tratamiento o mejora de la fibrosis quística en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado, y administrar adicionalmente (de manera simultánea o secuencial) uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: aztreonam, levofloxacina, vancomicina, linezolid, sulfametoxazol (y/u otras sulfamidas), tobramicina, gentamicina, quinolona (por
40 ejemplo fluoroquinolona) y combinaciones de los mismos.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica que comprende los compuestos divulgados e instrucciones para el uso del mismo.

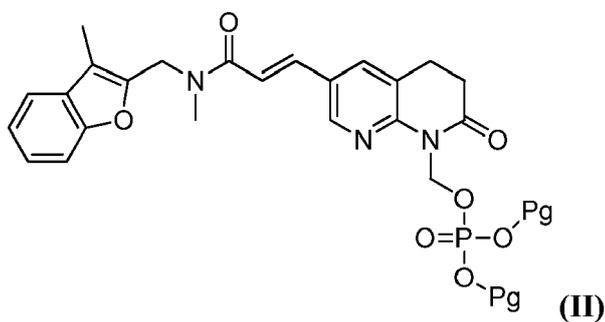
45 El esquema 1 representa una ruta de síntesis a modo de ejemplo y el mecanismo propuesto para el procesamiento *in vivo* de los compuestos divulgados para dar la forma biológicamente activa, el compuesto IV. Los compuestos divulgados pueden administrarse en una forma química solubilizada en agua. Una vez administrado, el compuesto solubilizado en agua se metaboliza *in vivo* en la circulación sistémica y otros compartimentos de líquido para dar el agente antibacteriano activo del compuesto IV, por ejemplo tal como se representa en el esquema 1:

50

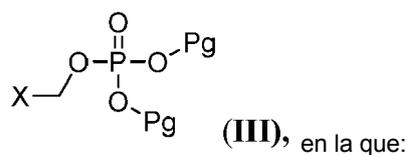
Esquema 1



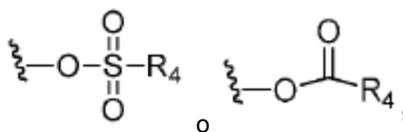
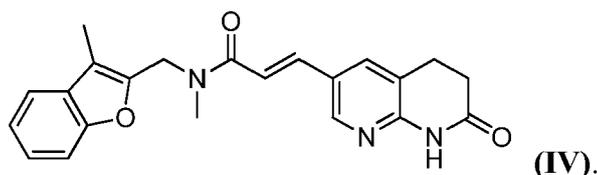
5 Aún otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de preparación de los compuestos divulgados en el presente documento. En una realización determinada, la divulgación se refiere a un método de preparación de un compuesto de fórmula II, que comprende poner en contacto el compuesto de fosfato de fórmula III con un compuesto de fórmula IV, en el que la fórmula II se representa por:



10 La fórmula III se representa por:



15 X representa un grupo saliente; Pg representa un grupo protector tal como se especifica en las reivindicaciones adjuntas. La fórmula IV se representa por:

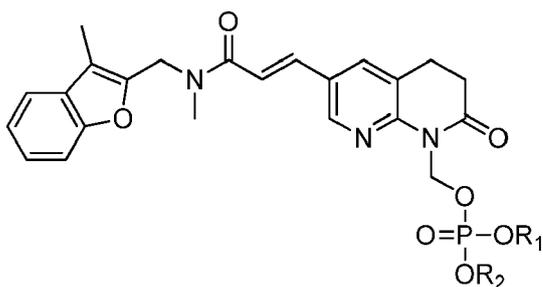


En determinadas realizaciones, X es un halógeno, arilo, aralquilo o haloalquilo. En otras realizaciones, X es halógeno. En otras realizaciones determinadas, X es cloruro.

Pg es alquilo C₁₋₆-Si(R₅)₃, en el que R₅ es alquilo C₁₋₆. En otras realizaciones, Pg es -(CH₂)₂-Si(CH₃)₃.

Se apreciará que poner en contacto el compuesto de fosfato de fórmula III con un compuesto de fórmula IV puede realizarse en presencia de un disolvente, por ejemplo, dimetilformamida (DMF) y/o tetrahidrofurano (THF). Poner en contacto el compuesto de fosfato de fórmula III con un compuesto de fórmula IV puede comprender además añadir una base tal como t-butóxido de potasio (KOtBu) y/o NaH.

En determinadas realizaciones, el método comprende además poner en contacto un ácido de Brønsted (por ejemplo, ácido trifluoroacético) y un compuesto de por ejemplo, fórmula II para proporcionar un compuesto de fórmula:



, en la que R₁ y R₂ se describieron anteriormente.

Toxicología de los compuestos

La toxicidad aguda puede evaluarse usando dosis crecientes en ratones y roedores. Puede desarrollarse toxicidad aguda exploratoria en ratones y/o ratas después de una dosis única para comenzar la estimación de la ventana terapéutica de los inhibidores e identificar el organismo de toxicidad diana potencial. A medida que se aproxima la selección de candidatos, estos estudios pueden proporcionar una guía para la selección de dosis adecuadas en estudios de dosis múltiples, así como establecer cualquier diferencia específica de especie en cuanto a la toxicidad. Estos estudios pueden combinarse con mediciones farmacocinéticas (PK) de rutina para garantizar que se alcanzaron las dosis adecuadas. En general, se elegirán 3-4 dosis que se estima que abarcan un intervalo desde no tener ningún efecto hasta dosis más altas que producen efectos tóxicos importantes, pero no letales. Se observará a los animales para determinar los efectos sobre el peso corporal, el comportamiento y el consumo de alimentos, y después de sacrificarlos, se realizará hematología, análisis bioquímico de la sangre, análisis de orina, peso de los órganos, anatomía patológica macroscópica e histopatología.

Ensayos de citotoxicidad

La citotoxicidad de los nuevos compuestos puede evaluarse mediante el ensayo de Alamar Blue según las instrucciones del fabricante. Pueden exponerse líneas celulares humanas (por ejemplo, Jurkat) cultivadas en placas de 96 pocillos a diluciones en serie de los compuestos sometidos a prueba. Tras añadir Alamar Blue, puede determinarse la viabilidad celular midiendo la absorbancia de las formas reducidas y oxidadas de Alamar Blue a 570 nm y 600 nm. La citotoxicidad puede notificarse como DL₅₀, la concentración que produce una reducción del 50% en la viabilidad celular.

Dosificaciones

La dosificación de cualquier composición divulgada variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, de la naturaleza y la gravedad del trastorno que va a tratarse o prevenirse, de la vía de administración y de la forma de la composición objeto. Cualquiera de las formulaciones objeto puede administrarse en una única

dosis o en dosis divididas. Las dosificaciones para las composiciones pueden determinarse fácilmente mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica o tal como se enseña en el presente documento.

5 En determinadas realizaciones, la dosificación de los compuestos objeto generalmente estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 ng a aproximadamente 10 g por kg de peso corporal, específicamente en el intervalo de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 0,1 g por kg, y más específicamente en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 10 mg por kg.

10 Puede ser necesario identificar una dosis o cantidad eficaz, y cualquier posible efecto sobre el momento de administración de la formulación, para cualquier composición particular de la divulgación. Esto puede lograrse mediante un experimento de rutina tal como se describe en el presente documento, usando uno o más grupos de animales (preferiblemente al menos 5 animales por grupo), o en ensayos con humanos, si resulta apropiado. La eficacia de cualquier composición objeto y el método de tratamiento o prevención puede evaluarse administrando la composición y evaluando el efecto de la administración midiendo uno o más índices aplicables, y comparando los valores tras el tratamiento de estos índices con los valores de los mismos índices antes del tratamiento.

15 El momento preciso de administración y la cantidad de cualquier composición objeto particular que producirá el tratamiento más eficaz en un paciente dado dependerán de la actividad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de una composición objeto, del estado fisiológico del paciente (incluyendo la edad, el sexo, el tipo y el estadio de la enfermedad, el estado físico general, la capacidad de respuesta a una dosificación dada y el tipo de medicamento), de la vía de administración y similares. Las directrices presentadas en el presente documento pueden usarse para optimizar el tratamiento, por ejemplo, determinando el tiempo y/o la cantidad óptimos de administración, que no requerirá más que experimentación de rutina que consiste en monitorizar al sujeto y ajustar la dosificación y/o el momento.

20 Mientras se trata al sujeto, puede monitorizarse la salud del paciente midiendo uno o más de los índices relevantes en momentos predeterminados durante el periodo de tratamiento. El tratamiento, incluyendo la composición, las cantidades, los momentos de administración y la formulación, puede optimizarse según los resultados de tal monitorización. Puede volver a evaluarse periódicamente al paciente para determinar el grado de mejora midiendo los mismos parámetros. Pueden realizarse ajustes en la(s) cantidad(es) de la composición objeto administrada y posiblemente en el momento de la administración basándose en estas evaluaciones de nuevo.

25 El tratamiento puede iniciarse con dosificaciones menores que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación puede aumentarse en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto terapéutico óptimo.

30 El uso de las composiciones objeto puede reducir la dosificación requerida para cualquier agente individual contenido en las composiciones porque la aparición y la duración del efecto de los diferentes agentes pueden ser complementarias.

35 La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones objeto pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL_{50} y la DE_{50} .

40 Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivo celular y estudios con animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para su uso en humanos. La dosificación de cualquier composición objeto se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para las composiciones de la divulgación, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular.

45 También se contemplan en el presente documento composiciones que incluyen uno o más de los compuestos divulgados con un segundo componente. Los segundos componentes en tales composiciones de la presente divulgación son habitualmente un agente antibiótico distinto de un compuesto divulgado. También pueden estar presentes componentes adicionales, incluyendo inhibidores de FabI o agentes antibióticos. Los métodos de tratamiento contemplados divulgados en el presente documento, en algunas realizaciones, pueden comprender además la administración de otro agente tal como el que se describe a continuación. Por ejemplo, se proporciona un método de tratamiento de una infección bacteriana que comprende administrar un compuesto divulgado y comprende además administrar un agente antibiótico o agente antibacteriano descrito a continuación.

50 Los ejemplos no limitativos de agentes antibióticos que pueden usarse en las composiciones antibacterianas de la divulgación incluyen cefalosporinas, quinolonas y fluoroquinolonas, penicilinas, inhibidores de penicilinas y de beta-lactamasa, carbapenémicos, monobactámicos, macrólidos y lincosaminas, glicopéptidos, rifampina, oxazolidinonas, tetraciclinas, aminoglicósidos, estreptograminas, sulfonamidas, y otros. Cada familia comprende muchos miembros.

55 Las cefalosporinas pueden clasificarse adicionalmente según su generación. Los ejemplos no limitativos de

cefalosporinas según su generación incluyen los siguientes. Ejemplos de cefalosporinas: los compuestos de primera generación incluyen cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina y cefradina. Los compuestos de segunda generación incluyen cefaclor, cefamandol, cefonicid, cefotetan, cefoxitina, cefprozil, ceftmetazol, cefuroxima, cefuroxima axetilo y loracarbef. La tercera generación incluye cefdinir, ceftibuteno, cefditoreno, cefetamet, cefpodoxima, cefprozil, cefuroxima (axetilo), cefuroxima (sódica), cefoperazona, cefixima, cefotaxima, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftizoxima y ceftriaxona. Los compuestos de cuarta generación incluyen cefepima.

Los ejemplos no limitativos de quinolonas y fluoroquinolonas incluyen cinoxacino, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, esparfloxacino, trovafloxacino, ácido oxolínico, gemifloxacino y perfloxacino.

Los ejemplos no limitativos de penicilinas incluyen amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, indanilo de carbenicilina, mezlocilina, piperacilina y ticarcilina.

Los ejemplos no limitativos de inhibidores de penicilinas y beta-lactamasa incluyen amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, bencilpenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, oxacilina, penicilina G (benzatina, potasio, procaína), penicilina V, piperacilina + tazobactam, ticarcilina + ácido clavulánico, y nafcilina. Los ejemplos no limitativos de carbapenémicos incluyen imipenem-cilastatina y meropenem.

Un ejemplo no limitativo de un monobactámico incluye aztreonam. Los ejemplos no limitativos de macrólidos y lincosaminas incluyen azitromicina, claritromicina, clindamicina, diritromicina, eritromicina, lincomicina y troleandomicina. Los ejemplos no limitativos de glicopéptidos incluyen teicoplanina y vancomicina. Los ejemplos no limitativos de rifampinas incluyen rifabutina, rifampina y rifapentina. Un ejemplo no limitativo de oxazolidinonas incluye linezolid. Los ejemplos no limitativos de tetraciclinas incluyen demeclociclina, doxiciclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina y clortetraciclina.

Los ejemplos no limitativos de aminoglicósidos incluyen amikacina, arbakacina, gentamicina, kanamicina, sisomicina, arbekacina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina y paromomicina. Un ejemplo no limitativo de estreptograminas incluye quinopristina + dalfopristina.

Los ejemplos no limitativos de sulfonamidas incluyen mafenida, sulfadiazina de plata, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol y sulfametizol.

Los ejemplos no limitativos de otros agentes antibióticos incluyen bacitracina, cloramfenicol, colistimetato, fosfomicina, isoniazida, metenamina, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, nitrofurazona, novobiocina, polimixina B, espectinomicina, tobramicina, tigeciclina, trimetoprim, colistina, cicloserina, capreomicina, pirazinamida, ácido para-aminosalicíclico y etilsuccinato de eritromicina + sulfisoxazol.

40 Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse mediante diversos medios, dependiendo de su uso deseado, tal como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, si las composiciones de la divulgación tienen que administrarse por vía oral, pueden formularse como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes. Alternativamente, las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden administrarse por vía parenteral como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparaciones para infusión por goteo o supositorios. Para la aplicación mediante la vía de la membrana mucosa oftálmica, las composiciones divulgadas en el presente documento pueden formularse como colirios o pomadas para los ojos. Estas formulaciones pueden prepararse mediante medios convencionales, y, si se desea, las composiciones pueden mezclarse con cualquier aditivo convencional, tal como un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un correctivo, un agente solubilizante, un adyuvante de suspensión, un agente emulsionante o un agente de recubrimiento. Los excipientes divulgados pueden servir para más de una función. Por ejemplo, las cargas o aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.

En las formulaciones de la divulgación, en los agentes formulados, pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones objeto pueden ser adecuadas para administración oral, nasal (por ejemplo, mediante inhalación usando una formulación en polvo seco o una formulación nebulizada), tópica (incluyendo bucal y sublingual), pulmonar (incluyendo administración en aerosol), rectal, vaginal, aerosol y/o parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa o subcutánea). Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de una composición que puede combinarse con un material portador para producir una dosis única varía dependiendo del sujeto que esté tratándose y del modo particular de

administración.

Los métodos de preparación de estas formulaciones incluyen la etapa de poner en asociación las composiciones de la divulgación con el portador y, opcionalmente, uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación, de manera uniforme e íntima, agentes con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), polvos, gránulos, o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica), conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de una composición objeto de la misma como principio activo. Las composiciones de la divulgación también pueden administrarse como bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, dextrosa, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, celulosas (por ejemplo, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y carboximetilcelulosa), alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Los excipientes divulgados pueden servir para más de una función. Por ejemplo, las cargas o los aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.

Las formulaciones y composiciones pueden incluir cristales micronizados de los compuestos divulgados. La micronización puede realizarse en cristales de los compuestos solos, o en una mezcla de cristales y una parte o la totalidad de excipientes o portadores farmacéuticos. El tamaño medio de partícula de los cristales micronizados de un compuesto divulgado puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 micrómetros, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 110 micrómetros.

Un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Pueden prepararse comprimidos sometidos a compresión usando un agente aglutinante (por ejemplo, gelatina, celulosa microcristalina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o dispersante. Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada una mezcla de la composición objeto humedecida con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ranurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Los excipientes divulgados pueden servir para más de una función. Por ejemplo, las cargas o los aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.

Se apreciará que una composición divulgada puede incluir compuestos liofilizados o secados por congelación divulgados en el presente documento. Por ejemplo, en el presente documento se divulgan composiciones que divulgan formas en polvo cristalinas y/o amorfas de los compuestos. Dichas formas pueden reconstituirse para su uso como, por ejemplo, una composición acuosa.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objeto, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

Las suspensiones pueden contener, además de la composición objeto, agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

5 Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como supositorio, que puede prepararse mezclando una composición objeto con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólida a temperatura ambiente, pero líquida a temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo. Las formulaciones que son adecuadas para administración vaginal también incluyen óvulos
10 vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen portadores que se sabe en la técnica que son apropiados.

Las formas de dosificación para administración transdérmica de una composición objeto incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones y parches. El componente activo puede
15 mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda requerirse.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la composición objeto, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles,
20 siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de una composición objeto, excipientes como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones también pueden contener propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e
25 hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Las composiciones y compuestos de la divulgación pueden administrarse alternativamente mediante aerosol. Esto se lleva a cabo preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Podría usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, propelente fluorocarbonado). Pueden usarse
30 nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que puede dar como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto.

Normalmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una disolución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con portadores y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizadores varían con los requisitos de la composición objeto particular, pero normalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de disoluciones isotónicas.
35

Cabe señalar que los excipientes facilitados como ejemplos pueden tener más de una función. Por ejemplo, las cargas o los aglutinantes también pueden ser disgregantes, deslizantes, antiadherentes, lubricantes, edulcorantes y similares.
40

Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación adecuadas para administración parenteral comprenden una composición objeto en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones isotónicas, estériles, acuosas o no acuosas, o polvos estériles que pueden reconstituirse para dar disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, farmacéuticamente aceptables, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor apropiado o agentes de suspensión o espesantes. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona una composición acuosa que incluye un compuesto divulgado, y puede incluir además, por ejemplo, dextrosa (por ejemplo, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso de dextrosa, o aproximadamente el 5 por ciento en peso de dextrosa en agua (D5W)).
45
50

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.
55
60

Se apreciará que las formulaciones contempladas, tales como formulaciones orales (por ejemplo, una píldora o comprimido), pueden formularse como formulación de liberación controlada, por ejemplo, una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación retardada o una combinación de las mismas.
65

En determinadas realizaciones, los compuestos objeto pueden formularse como un comprimido, píldora, cápsula u otra formulación ingerible apropiada (colectivamente a continuación en el presente documento "comprimido"). En

determinadas realizaciones, una dosis terapéutica puede proporcionarse en 10 comprimidos o menos. En otro ejemplo, se proporciona una dosis terapéutica en 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5 ó 3 comprimidos.

En una realización determinada, se formula un compuesto divulgado para administración oral como un comprimido, una cápsula o una disolución o suspensión acuosa. En otra realización de una forma de comprimido, los comprimidos se formulan de manera que la cantidad resultante de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada en 20 comprimidos, si se toman juntos (por ejemplo, a lo largo del tiempo) una vez administrados, proporcionará una dosis de al menos la mediana de la dosis eficaz (DE_{50}), por ejemplo, la dosis a la que al menos el 50% de los individuos mostró el efecto cuantitativo de protección o inhibición del crecimiento de las células bacterianas (por ejemplo, una reducción estadísticamente significativa en la infección). En una realización adicional, los comprimidos pueden formularse de manera que la cantidad total de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada con la administración en 10, 5, 2 ó 1 comprimidos proporcionará al menos una dosis DE_{50} a un paciente (mamífero humano o no humano). En otras realizaciones, la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada con la administración en 20, 10, 5 ó 2 comprimidos tomados en un período de tiempo de 24 horas proporcionará un régimen de dosificación que proporciona, como promedio, un nivel plasmático medio del/de los agente(s) antibacteriano(s) de al menos la concentración DE_{50} (la concentración para alcanzar el 50% del efecto máximo de, por ejemplo, inhibir el crecimiento de células bacterianas). En otras realizaciones, se proporciona menos de 100 veces, 10 veces o 5 veces la DE_{50} . En otras realizaciones, una única dosis de comprimidos (1-20 comprimidos) proporciona aproximadamente de 0,25 mg a 1250 mg de compuesto(s).

Asimismo, los compuestos divulgados en el presente documento pueden formularse para administración parenteral, como por ejemplo, para inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, el agente antibacteriano puede proporcionarse en una disolución o suspensión estéril (colectivamente a continuación en el presente documento "disolución inyectable"). La disolución inyectable puede formularse, en algunas realizaciones, de manera que la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada, por ejemplo, en una inyección en bolo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 cc, o una dosis administrada por vía intravenosa, proporcione una dosis de al menos la mediana de la dosis eficaz, o menos de 100 veces la DE_{50} , o menos de 10 ó 5 veces la DE_{50} . La disolución inyectable puede formularse de manera que la cantidad total de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada (con la administración) en inyecciones de 100, 50, 25, 10, 5, 2,5 ó 1 cc proporcione una dosis DE_{50} a un paciente, o menos de 100 veces la DE_{50} , o menos de 10 ó 5 veces la DE_{50} . En otras realizaciones, la cantidad de agente antibacteriano (o agentes antibacterianos) proporcionada, con la administración, en un volumen total de 100 cc, 50, 25, 5 ó 2 cc que va a inyectarse al menos dos veces en un período de tiempo de 24 horas proporcionaría un régimen de dosificación proporcionando, como promedio, un nivel plasmático medio del/de los agente(s) antibacteriano(s) de al menos la concentración DE_{50} , o menos de 100 veces la DE_{50} , o menos de 10 ó 5 veces la DE_{50} . En otras realizaciones, una inyección de dosis única proporciona aproximadamente de 0,25 mg a 1250 mg, o de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 2500 mg de agente antibacteriano.

Kits

Esta divulgación también proporciona kits para implementar de manera conveniente y eficaz los métodos divulgados en el presente documento. Tales kits comprenden cualquier composición objeto y un medio para facilitar el cumplimiento de los métodos divulgados en el presente documento. Tales kits proporcionan un medio conveniente y efectivo para garantizar que el sujeto que va a tratarse toma el principio activo apropiado en la dosificación correcta de la manera correcta. Los medios de cumplimiento de tales kits incluyen cualquier medio que facilite la administración de los principios activos según un método divulgado en el presente documento. Tales medios de cumplimiento incluyen instrucciones, envasado y medios de dispensación, y combinaciones de los mismos. Los componentes del kit pueden envasarse para la práctica o bien manual o bien parcial o totalmente automatizada de los métodos anteriores. En otras realizaciones que implican kits, la divulgación contempla un kit que incluye composiciones divulgadas en el presente documento, y opcionalmente instrucciones para su uso.

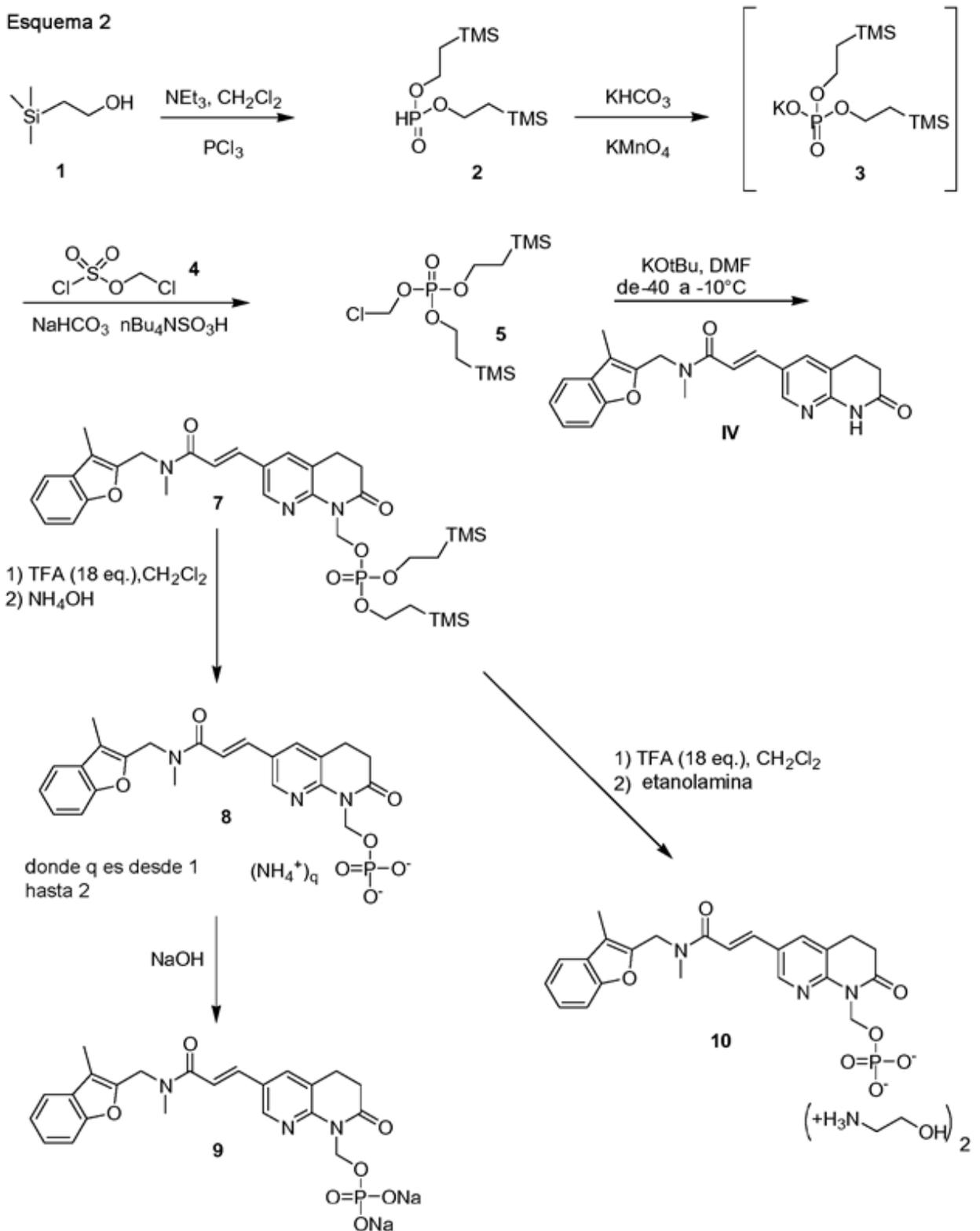
Los ejemplos que siguen no pretenden en modo alguno limitar el alcance de la divulgación, sino que se proporcionan para ilustrar cómo preparar y usar los compuestos divulgados en el presente documento. Muchas otras realizaciones de esta divulgación serán evidentes para un experto en la técnica.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de diversas formas de sal de fosfato (E)-(6-[N-(metil-(3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino]-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo - Compuesto V.

Los compuestos se prepararon según los procedimientos descritos a continuación y tal como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2



Síntesis del compuesto 2

- 5 Se añadió tricloruro de fósforo (49,2 ml, 564 mmol) gota a gota a una disolución a 0°C de trimetilsililetanol, compuesto 1, (200 g, 1,69 mol, 3 eq.) y trietilamina (160 ml, 1,15 mol, 2 eq.) en 3,5 l de diclorometano. Se observó reacción exotérmica, por lo que la adición tenía que ser lo suficientemente lenta para mantener la temperatura por debajo de 10°C. Tras completarse la adición, precipitó clorhidrato de trietilamina y se agitó la suspensión espesa durante 30 minutos a 0°C, luego 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua (1 l) para aclarar la disolución y se agitó la disolución bifásica transparente durante una hora a temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica,
- 10

se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a vacío a 25-50°C para retirar los volátiles residuales. La reacción proporcionó 150 g (99%) de compuesto 2. ¹H RMN del material indicó > 95% de pureza.

5 Compuesto 2 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 y 5,95 (2s, 1H), 4,19 (m, 4H), 1,10 (m, 4H), 0,05 (s, 18H).

Síntesis del compuesto 5

10 Se añadió el compuesto 2 de ácido fosfínico (110 g en 2,5 l de agua, 390 mmol) a 2,5 l de agua y bicarbonato de potasio (22 g, 220 mmol, 0,56 eq.). Se colocó la disolución en un baño de agua a 25°C y se añadió permanganato de potasio (80 g, 506 mmol, 1,3 eq.) en cuatro porciones de 20 g cada veinte minutos para no permitir que la temperatura de la disolución excediera de 40°C. Se calentó la suspensión hasta 50°C durante 30 minutos y entonces se filtró en caliente usando un embudo Buchner y papel de filtro. A la disolución de filtrado acuosa transparente se le

15 añadió bicarbonato de sodio (115 g, 1365 mmol, 3,5 eq.) seguido por hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (13,3 g, 39 mmol, 0,1 eq.). Se añadió diclorometano (1,5 l) y se enfrió la disolución hasta 0°C para lo que se añadieron lentamente 47 ml (468 mmol, 1,2 eq.) de clorosulfato de clorometilo, 4. Se agitó la suspensión durante 12 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con diclorometano (0,5 l). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se

20 concentraron a vacío para dar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25%/hexanos con NEt₃ al 3%) para producir 75 g (rendimiento del 55%) del compuesto 5 como un aceite incoloro que era puro en > 95% tal como se indica mediante ¹H RMN.

Compuesto 5: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,68 (d, 2H), 4,20 (m, 4H), 1,13 (m, 4H), 0,05 (s, 18H).

25 Síntesis del compuesto IV, base libre:

Se colocó el compuesto IV como sal de tosilato monohidratada (100 g, 183 mmol) en metanol (3 l) y acetato de etilo (500 ml) y se calentó hasta 65°C a lo largo de un periodo de 2 horas. A la suspensión caliente se le añadió hidróxido de sodio (150 ml de una disolución 2 N, 300 mmol) y se agitó la suspensión resultante durante 30 minutos. Se enfrió

30 la reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido. Se lavó el sólido con agua (2 X 500 ml) seguido por éter (500 ml). Se secó la torta blanca a vacío durante la noche para producir 61,7 g (rendimiento del 90%) del compuesto IV puro, base libre, como un sólido blanquecino.

35 Compuesto IV (base libre): ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): δ 10,65 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,58-7,18 (m, 6H), 5,00, 4,80 (2s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,92 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 7:

40 Se colocó el compuesto IV, base libre, (37,5 g, 100 mmol) en DMF (1000 ml), se enfrió hasta -40°C y se añadió KOtBu (12,3 g, 110 mmol, 1,1 eq.) en porciones. Se agitó la disolución durante 90 minutos tras lo cual se añadió el compuesto 5 (64 g, 184 mmol, 1,84 eq., disuelto en 50 ml de DMF), durante 15 minutos. Se agitó la disolución amarilla-anaranjada durante dos horas adicionales a medida que se calentaba hasta -28°C. Se agitó la disolución naranja oscuro durante 1,5 horas a medida que se calentaba hasta -10°C y luego 1,5 horas adicionales a medida que se calentaba hasta -5°C. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio acuoso diluido (1 l) seguido por agua

45 (2 l) y se extrajo la fase orgánica dos veces con acetato de etilo (EtOAc, 2 l). Se volvieron a extraer las fases orgánicas con agua (1 l), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, para dar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1 kg de gel de sílice usando el 50-100% EtOAc/hexanos) para producir 41 g (rendimiento del 60%) de 7 puro como un aceite amarillo brillante viscoso.

50 Compuesto 7 ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): δ 8,52 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,55-7,21 (m, 6H), 5,93 (s, 2H), 5,00-4,80 (2s de rotámeros, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,18-2,92 (2s de rotámeros, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 0,97 (t, 4H), 0,00 (s, 18H).

55 Pueden prepararse análogos del compuesto 7 (tal como se representa por la fórmula II, anterior) usando diferentes análogos del compuesto 5, (tal como se representa por la fórmula III, anterior) junto con un disolvente y una base, tal como se describió anteriormente. La tabla a continuación indica la importancia del compuesto 5.

A continuación se muestran diferentes Pg usados en el compuesto III para producir el compuesto II.

Pg	Base	Disolvente	Comentarios
CH ₂ CH ₂ TMS	KOtBu	DMF	Conversión del 50% (gran escala) al 70% (pequeña escala)
Etilo	KOtBu	DMF	Ningún producto detectable
<i>terc</i> -butilo	KOtBu	DMF	Ningún producto detectable
Bencilo	KOtBu	DMF	Ningún producto detectable

	NaH	THF	Ningún producto detectable
--	-----	-----	----------------------------

Síntesis del compuesto 8:

5 Se disolvió el compuesto 7 (96 g, 140 mmol) en diclorometano (560 ml), se enfrió hasta -25°C y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (187 ml, 2520 mmol, 18 eq.) en 85 ml de diclorometano durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de -15°C. Se agitó la disolución durante 45 minutos a medida que se calentaba hasta -5°C, luego se volvió a enfriar hasta -35°C y se añadieron lentamente 300 ml de NH₄OH 10 M en 350 ml de agua durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C. Se calentó la disolución hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente de diclorometano volátil a vacío y se filtró la disolución acuosa lechosa resultante para retirar los subproductos de reacción insolubles. Se concentró el filtrado a vacío usando 10 tolueno añadido (2 X 1 l) para retirar el agua residual, produciendo un sólido pegajoso amarillo pálido. Se suspendió este sólido en etanol al 95% (3,5 l) y se agitó durante 3 horas a 60°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se filtró el sólido, se secó al aire, se suspendió en etanol al 95% (3,5 l) y se aisló mediante filtración para producir un polvo sólido quebradizo amarillo pálido. Se molió el sólido hasta obtener un 15 polvo blanquecino fino con un mortero y una mano de mortero para proporcionar 43 g (88,6 mmol, rendimiento del 63%) del compuesto 8 (sal de amonio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H-il)metilo) a una pureza > 98% mediante HPLC. Nota: el número de cationes de amonio en 8 era desconocido.

20 Compuesto 8: ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆): δ 8,49 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55-7,10 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 4,98-4,77 (2s de rotámeros, 2H), 3,18-2,90 (2s de rotámeros, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 9:

25 Se colocó el compuesto 8 (23,7 g, 45,6 mmol) en agua (300 ml) y se añadió lentamente hidróxido de sodio (880 ml de una disolución 0,1 N, 88 mmol, 96% del teórico por cada unidad de ácido) durante 5 minutos. Se filtró la disolución resultante para retirar materiales particulados. Entonces se liofilizó la disolución acuosa a vacío durante 3 días para producir el compuesto 9 (23,6 g, 99%) como un polvo esponjoso blanquecino que se determinó que era puro (>98%) mediante HPLC y ¹H RMN. El compuesto 9 es (sal de disodio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H-il)metilo).

30 Compuesto 9 ¹H RMN (400 MHz D₂O): δ 8,03 (s, 1H), 7,50-6,60 (m, 7H), 5,32 (m, 2H), 4,48-4,42 (2s de rotámeros, 2H), 2,88-2,80 (2s de rotámeros, 3H), 2,70-2,21 (m, 4H), 1,85 (2s de rotámeros, 3H).

35 Recristalización del compuesto 9

Se añadió el compuesto 9 (1,2 g, 2,27 mmol) a agua (16 ml) y se introdujo en un baño de aceite a 70°C. El compuesto se disolvió en menos de 2 minutos. Entonces se añadió alcohol isopropílico (40 ml), se detuvieron el calentamiento y la agitación y se dejó la mezcla en reposo durante la noche para inducir precipitación. Al día siguiente se obtuvo una suspensión blanca. Se agitó la suspensión durante 15 minutos, se filtró y se lavó el sólido con alcohol isopropílico, se secó al aire, luego se bombeó con alto vacío dando 0,790 g de 9 como un compuesto 9 sólido cristalino blanco (>98%) mediante HPLC y ¹H RMN.

45 Ruta de síntesis alternativa para el compuesto 9

Se colocó el compuesto 8 (2 g, 3,85 mmol) en un matraz de fondo redondo y se añadió NaOH 0,5 N (14,6 ml, 7,3 mmol). Se calentó la mezcla a 75°C en un baño de aceite durante aproximadamente 2 minutos. Se filtró la disolución resultante en un filtro de Buchner. Se aclaró el filtro con agua y alcohol isopropílico. El filtrado y los lavados se agitaron a temperatura ambiente y se añadieron algunos cristales semente a la disolución. Se retiró el 50 aceite del compuesto 9 en bruto sobre la superficie del matraz de fondo redondo. Tras agitar, el aceite solidificó para dar un sólido blanco. Se agitó esta suspensión blanca durante 2 horas, y luego se filtró. Se lavó el sólido aislado con alcohol isopropílico (2x), se secó al aire, luego se bombeó con alto vacío durante la noche, dando 1,76 g (3,33 mmol) de compuesto 9 como un polvo blanco que se determinó que era puro (>98%) mediante HPLC y ¹H RMN.

55 Síntesis del compuesto 10:

Se disolvió el compuesto 7 (38,4 g, 55,9 mmol) en diclorometano (233 ml) y se enfrió hasta -20°C (temperatura del baño). Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (74,7 ml, 18 eq., 1 mol) en diclorometano (50 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a de -2 a 0°C durante 15 minutos, luego se enfrió hasta < -30°C (temperatura del baño) y se añadió lentamente etanolamina (70,9 ml, 1,17 mol) en diclorometano (150 ml). Entonces se retiró el baño frío y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla solidificó como una masa cristalina y se diluyó con diclorometano (500 ml) y se filtró. Se lavó el sólido aislado con diclorometano (200 ml) y se secó al 60 aire. Se agitó el sólido durante la noche en alcohol isopropílico (700 ml), se filtró, se lavó con alcohol isopropílico y se secó al aire. Se agitó de nuevo el sólido resultante durante la noche en alcohol isopropílico (700 ml), se filtró, se lavó con alcohol isopropílico y se secó al aire. Por separado, se realizó de nuevo la secuencia anterior con un lote 65

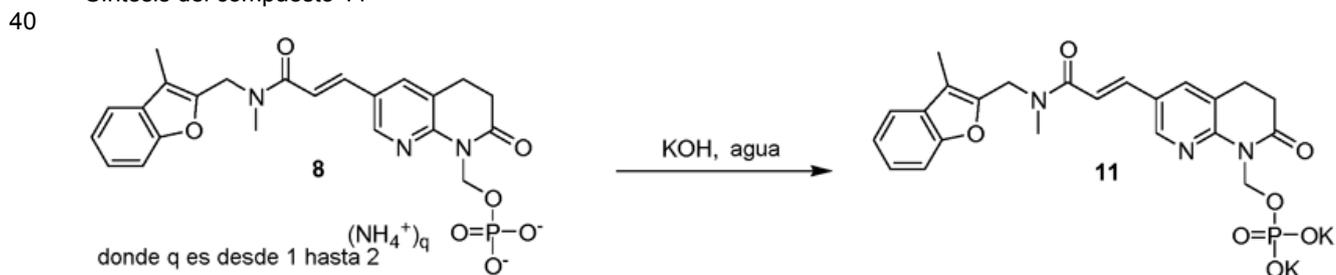
separado de compuesto 7 (38,4 g, 55,9 mmol) y se agitaron entonces los sólidos combinados durante la noche en alcohol isopropílico (700 ml), se filtraron, se lavaron con alcohol isopropílico y se secaron al aire. Entonces se colocó el sólido combinado de los dos lotes en un baño de agua a 65°C y se agitó en etanol al 95% (1 l) durante la noche a medida que se enfriaba hasta temperatura ambiente para lograr la cristalización. Se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con alcohol isopropílico y se secó al aire. Se colocó de nuevo el sólido en un baño de agua a 65°C y se agitó en etanol al 95% (1 l) durante la noche a medida que se enfriaba hasta temperatura ambiente para lograr la cristalización. Se aisló el sólido mediante filtración, se aclaró con alcohol isopropílico y se secó al aire. Se suspendió el sólido en agua (200 ml) y se calentó a 50°C hasta que se disolvió todo el sólido. Entonces se filtró la disolución para retirar todas las impurezas sólidas insolubles. Se diluyó el filtrado resultante con alcohol isopropílico (2,4 l) hasta que el sólido comenzó a precipitar y se agitó la suspensión durante la noche para lograr la cristalización. Finalmente, se filtró la suspensión y se lavó el sólido con alcohol isopropílico (200 ml) y se secó para dar el producto deseado como un sólido blanco. Se determinó que el compuesto era puro (>98%) mediante HPLC y ¹H RMN. ¹⁹F RMN frente a un patrón interno (CF₃CH₂OH) indicó <500 ppm de sales de trifluoroacetato residuales. Entonces se molió el sólido purificado hasta un polvo fino y se colocó a vacío durante la noche para dar 46,1 g (rendimiento del 68%) del compuesto 10 sólido cristalino blanco (sal de bis-etanolamonió de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo). Se determinó que el compuesto era puro (>98%) mediante HPLC y ¹H RMN. ¹⁹F RMN frente a un patrón interno (CF₃CH₂OH) indicó <1000 ppm de sales de trifluoroacetato residuales.

Compuesto 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO d₆ a 80°C): δ 8,42 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,45 (sa, 2H), 3,60-3,40 (m, 8H), 3,10 (sa, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). Compuesto 10 ¹³C RMN (500 MHz, D₂O): δ Cuando un desplazamiento químico tiene el signo "(d)" indica rotámeros que producen la duplicación de las señales de carbono: 173(d), 166(d), 153, 151, 148, 146(d), 139, 134(d), 129(d), 126, 124(d), 122(d), 121(d), 119(d), 117(d), 113(d), 110(d), 65, 57, 43(d), 41, 35(d), 30, 22, 7,0. Punto de fusión: 183°C, se descompone a 220°C.

Síntesis del compuesto 9 a partir del compuesto 10:

Se colocó el compuesto 10 (490 mg, 0,81 mmol) en un matraz de fondo redondo, al que se añadió hidróxido de sodio 0,5 N (3,05 ml, 1,53 mmol) y el matraz se introdujo en un baño a 75°C. Entonces se añadió agua (2,53 ml) a la disolución, seguido por alcohol isopropílico (25,2 ml). Se agitó la mezcla homogénea a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron algunos cristales simiente. Tras dejar en reposo durante la noche, se retiró el aceite del compuesto sobre la superficie del matraz de fondo redondo. Se añadieron más sólidos simiente al matraz y se enfrió el matraz sobre hielo seco. Una vez que empezó a formarse un sólido blanco, se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos, se lavaron con alcohol isopropílico (2 x 20 ml), se secaron al aire, y luego se bombearon con alto vacío proporcionando 329 mg de compuesto 9 en polvo blanco que se determinó que era puro mediante ¹H RMN.

Síntesis del compuesto 11



Se colocó el compuesto 8 (1,11 g, 2,29 mmol) en agua (100 ml) y se añadió lentamente hidróxido de potasio (43,5 ml de una disolución 0,1 N, 4,35 mmol) durante 5 minutos. Todos los sólidos se disolvieron y la disolución transparente se filtró a través de un papel de filtro para retirar materiales particulados. Entonces se liofilizó la disolución acuosa a vacío durante 2 días para producir el compuesto 11 (sal de dipotasio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo) (1,11 gramos) como un polvo esponjoso blanco que se determinó que era puro (>98%) mediante HPLC y ¹H RMN.

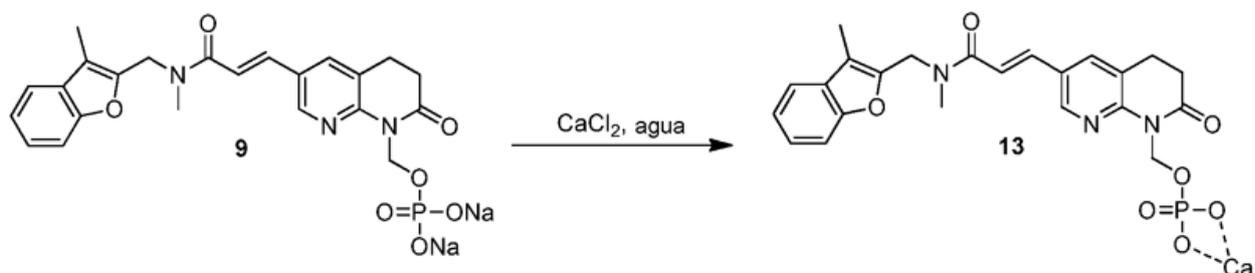
Compuesto 11 ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 8,00 (s, 1H), 7,47-6,58 (m, 7H), 5,50 (m, 2H), 4,47-4,42 (2s de rotámeros, 2H), 2,85-2,78 (2s de rotámeros, 3H), 2,68-2,40 (m, 4H), 1,92-1,90 (2s de rotámeros, 3H).

Síntesis del compuesto 12



Se colocó el compuesto 9 (200 mg, 0,38 mmol) en agua (12 ml) y se añadió lentamente cloruro de magnesio hexahidratado (85 mg, 0,42 mmol en 4 ml de agua). Casi inmediatamente comenzó a aparecer un sólido blanco, se agitó la mezcla durante la noche, se filtró el sólido, se lavó con agua, se secó al aire y luego se bombeó con alto vacío para producir 12 (120 mg) como un polvo blanco que no pudo analizarse completamente mediante HPLC o espectros de ^1H RMN debido a la insolubilidad. El compuesto 12 es sal de magnesio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo.

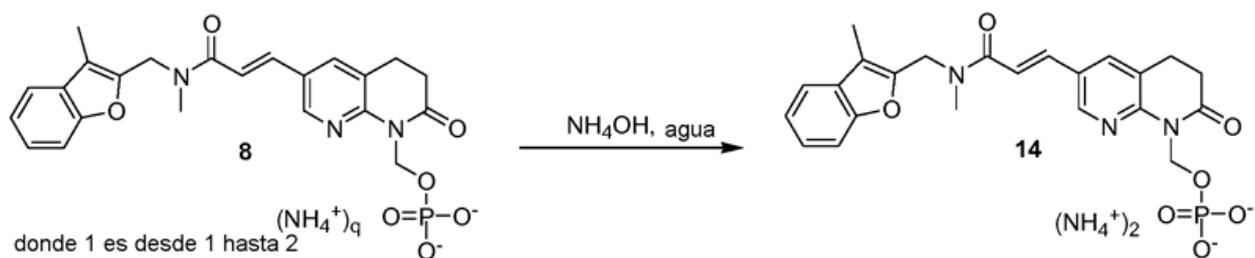
10 Síntesis del compuesto 13:



Se colocó el compuesto 9 (200 mg, 0,38 mmol) en agua (12 ml) y se añadió lentamente cloruro de calcio dihidratado (61 mg, 0,41 mmol en 4 ml de agua). Se formó un sólido blanco y se agitó la mezcla durante la noche. Se filtró el sólido blanco resultante, se lavó con agua, se secó al aire y luego se bombeó con alto vacío para producir 13 (sal de calcio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo) como un polvo blanco (100 mg) que no pudo analizarse completamente mediante HPLC o ^1H RMN debido a su insolubilidad.

20

Preparación del compuesto 14

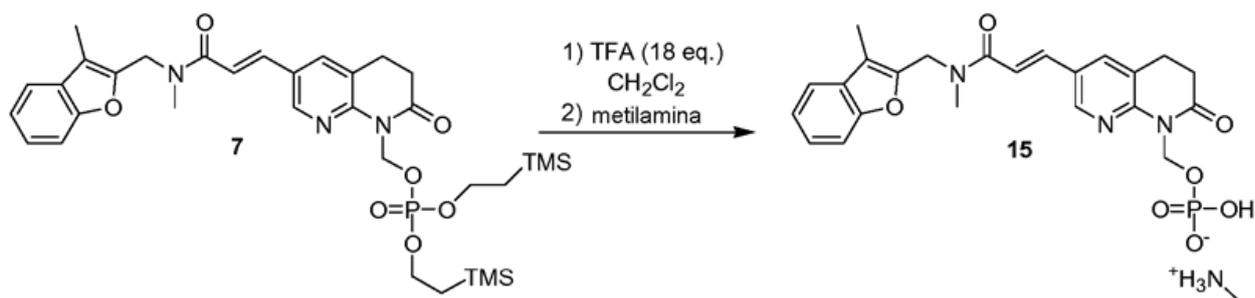


Se colocó el compuesto 8 (1,11 g, 2,29 mmol) en agua (100 ml) y se añadió lentamente hidróxido de amonio 0,1 M (23 ml, 2,3 mmol). Todos los sólidos se disolvieron y la disolución transparente se filtró a través de papel de filtro para retirar materiales particulados. Entonces se liofilizó la disolución acuosa durante 2 días para producir 14 (1,1 gramos) como un polvo amorfo esponjoso blanco que se determinó analíticamente que era puro (>98%) mediante HPLC y ^1H RMN. El compuesto 14 (sal de diamonio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo) es una forma amorfa más soluble en agua en comparación con el compuesto 8 menos soluble en agua.

Compuesto 14: ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,10 (d, 1H), 7,63-6,75 (m, 7H), 5,62 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,95-2,87 (2s de rotámeros, 3H), 2,77-2,50 (m, 4H), 2,05-2,03 (2s de rotámeros, 3H).

35

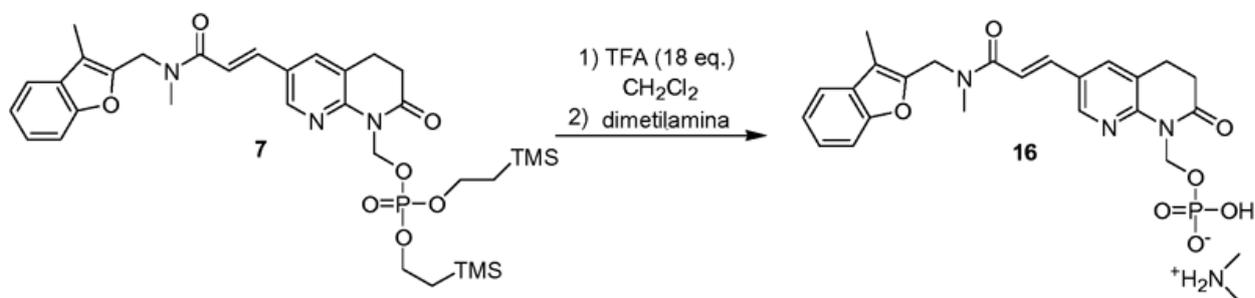
Síntesis del compuesto 15



Se disolvió el compuesto 7 (1 g, 1,46 mmol) en diclorometano (6 ml) y se enfrió hasta -10°C (temperatura del baño), a lo que se añadió lentamente ácido trifluoroacético (1,95 ml, 26,2 mmol) en diclorometano (0,9 ml). Se agitó la mezcla a -10°C durante 15 minutos, luego se enfrió hasta $<-30^{\circ}\text{C}$ (temperatura del baño) y se añadió lentamente metilamina (40% en agua/3,88 ml). Entonces se retiró el baño frío y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla, se suspendió en tolueno y se concentró (repetido 4x) para retirar el agua y se bombeó el residuo con alto vacío hasta la sequedad. Se agitó el residuo durante la noche en 5% de isopropanol/dietil éter, se filtró el sólido, se agitó en (5% de isopropanol/dietil éter) y se filtró el sólido. Entonces se suspendió el sólido obtenido y se agitó en 30 ml de alcohol isopropílico (60°C 1 h, luego 3 días a temperatura ambiente) se filtró y se agitó el sólido en 30 ml de alcohol isopropílico (60°C 4 h, luego temperatura ambiente durante la noche) y se filtró. Luego se lavó este sólido con isopropanol, se secó al aire y se secó a vacío produciendo 330 mg de compuesto 15 como un polvo blanco que se determinó analíticamente que era puro ($>97\%$) mediante HPLC y ^1H RMN. (Sal de metilamonio monobásico de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo).

Compuesto 15 ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,87 (d, 1H), 7,22-6,35 (m, 7H), 5,45 (s a, 2H), 4,30-4,22 (2s de rotámeros, 2H), 2,64-2,62 (2s de rotámeros, 3H), 2,50-2,27 (m, 7H), 1,75-1,70 (2s de rotámeros, 3H).

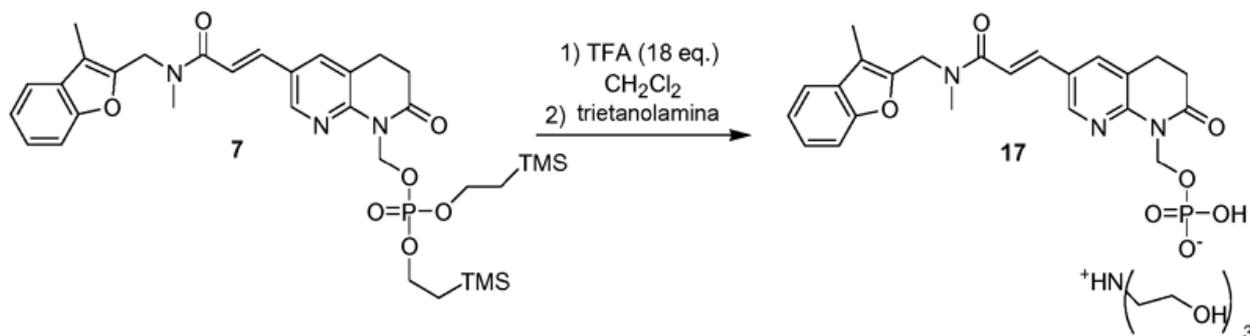
20 Síntesis del compuesto 16:



Se disolvió el compuesto 7 (2,1 g, 3,06 mmol) en diclorometano (12 ml) y se enfrió hasta -10°C (temperatura del baño), a lo que se añadió lentamente ácido trifluoroacético (4,09 ml, 55 mmol) en diclorometano (2 ml). Se agitó la mezcla a -10°C durante 15 minutos, luego se enfrió hasta $<-30^{\circ}\text{C}$ (temperatura del baño) y se añadió lentamente dimetilamina (40% en agua, 1,9 ml). Entonces se retiró el baño frío y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla, se diluyó con tolueno y se concentró (repetido 4x) para retirar el agua, y se bombeó el residuo con alto vacío hasta la sequedad. Se agitó el residuo durante la noche en 5 ml de isopropanol/50 ml de dietil éter, y se filtró el sólido. Entonces se suspendió el residuo sólido obtenido en 60 ml de alcohol isopropílico (65°C durante 2 horas seguido por temperatura ambiente durante la noche), se filtró, se lavó con alcohol isopropílico, se secó al aire, y se repitió este proceso de purificación una segunda vez. Se bombeó el sólido con alto vacío durante la noche dando 732 mg de compuesto 16 como un polvo blanco. (Sal de dimetilamonio monobásico de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo).

Compuesto 16: ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,92 (s, 1H), 7,33-6,43 (m, 7H), 5,50 (s, 2H), 4,35-4,30 (2s de rotámeros, 2H), 2,75-2,73 (2s de rotámeros, 3H), 2,58-2,27 (m, 10H), 1,82 (s, 3H).

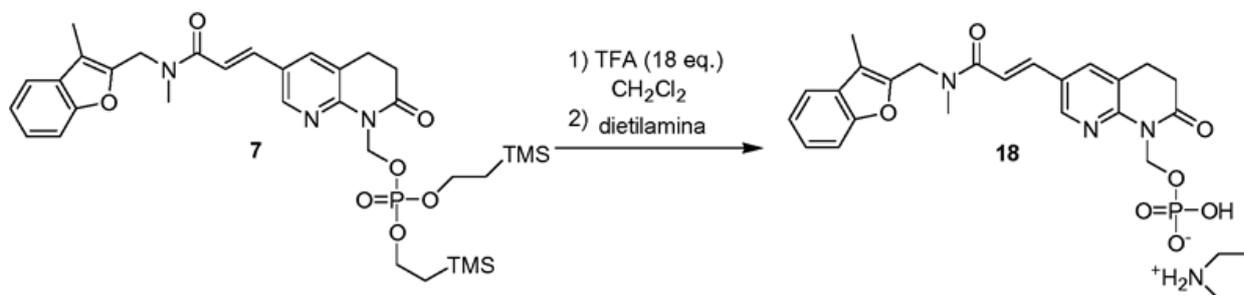
40 Síntesis del compuesto 17:



Se disolvió el compuesto 7 (1,95 g, 2,84 mmol) en diclorometano (12 ml) y se enfrió hasta -10°C (temperatura del baño). Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (3,8 ml, 51 mmol) en diclorometano (3 ml) a la disolución enfriada. Se agitó la mezcla a -10°C durante 15 minutos, luego se enfrió hasta $< -30^\circ\text{C}$ (temperatura del baño) y se añadió lentamente trietanolamina (7,9 ml, 60 mmol) en diclorometano (3 ml). Entonces se retiró el baño frío y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se suspendió la mezcla en 10% de alcohol isopropílico/dietil éter (20 ml), se agitó durante la noche y se filtró, para producir un sólido que consistía en el producto y sales no deseadas. Se evaporaron los filtrados hasta la sequedad y se trituró el residuo con el 10% de alcohol isopropílico/dietil éter. Después de los 2 lavados en 10% de isopropanol/dietil éter, cristalizó el compuesto deseado y se lavó con alcohol isopropílico (2x 20 ml), se filtró y se secó al aire. Se purificó el compuesto 17 deseado mediante ^1H RMN. (Sal monobásica de trietanolamonio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo).

Compuesto 17: ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,05 (m, 1H), 7,58-6,70 (m, 7H), 5,60 (s a, 2H), 4,58-4,54 (2s de rotámeros, 2H), 3,78 (s a, 6H), 3,30 (s a, 6H), 3,08, 1,97 (m, 10H).

Síntesis del compuesto 18:

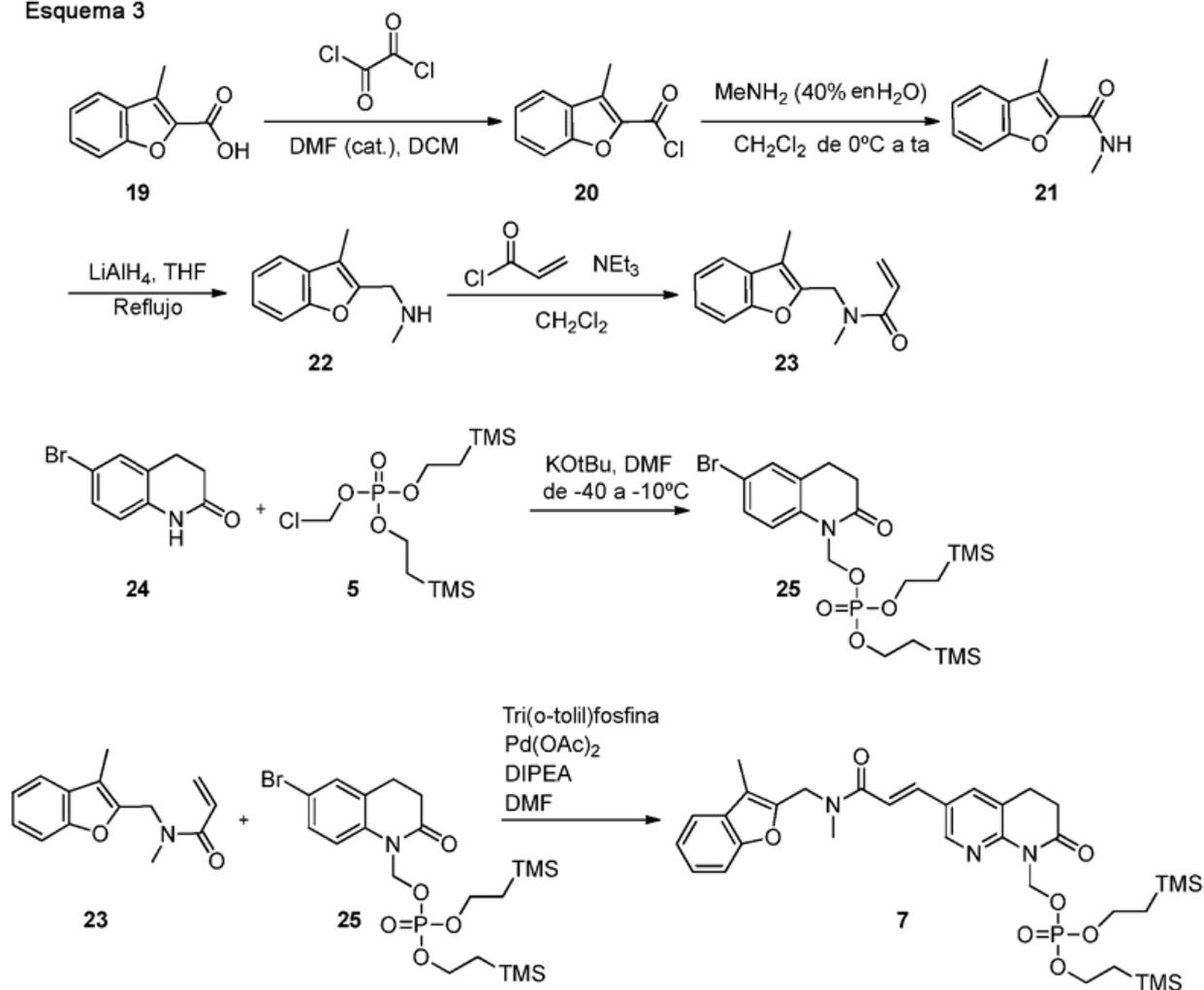


Se disolvió el compuesto 7 (2,2 g, 3,2 mmol) en diclorometano (13 ml) y se enfrió hasta -10°C (temperatura del baño), a lo que se añadió lentamente ácido trifluoroacético (4,3 ml, 58 mmol) en diclorometano (3 ml). Se agitó la mezcla a -10°C durante 15 minutos, entonces se enfrió hasta $< -30^\circ\text{C}$ (temperatura del baño) y se añadió lentamente dietilamina (6,95 ml) en diclorometano (3 ml). Entonces se retiró el baño frío y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla en el evaporador. Se cristalizó el residuo con agitación en acetato de etilo. Se filtró el sólido, luego se lavó 3 veces en alcohol isopropílico (iPrOH), se filtró y se secó al aire para proporcionar 1,1 g del compuesto 18 deseado (sal monobásica de dietilamonio de fosfato de (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilo).

Compuesto 18: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,55-7,12 (m, 6H), 6,70 (s, 2H), 4,97, 4,77 (2s, 2H), 3,85 (q, 4H), 3,18-2,25 (m, 10H), 1,15 (t, 6H).

A continuación se describe una ruta de síntesis alternativa para el compuesto 7 intermedio clave en el esquema 3. El compuesto 7 intermedio clave se convierte entonces en el compuesto 10 objetivo tal como se describe en el esquema 2.

Esquema 3



Síntesis del compuesto 20:

- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (193 μ l, 2,21 mmol, 2,0 eq.) gota a gota, a temperatura ambiente a una disolución de compuesto 19 disponible comercialmente (300 mg, 1,07 mmol) y DMF (una gota) en diclorometano (17 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (30 ml) a la reacción y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 300 mg (rendimiento del 90%) del cloruro de ácido deseado 20. Este material se usó sin purificación adicional.
- 10

Síntesis del compuesto 21:

- 15 Se añadió metilamina (40% en agua, 189 μ l, 5,39 mmol, 3,5 eq.) gota a gota a 0°C a una disolución de compuesto 20 (300 mg, 1,54 mmol) en diclorometano (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) a la reacción y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentró el filtrado a vacío para producir 291 mg (rendimiento del 100%) de la amida deseada 21. Este material se usó sin purificación adicional.
- 20

Síntesis del compuesto 22:

- A una disolución agitada de compuesto 21 (286 mg, 1,51 mmol) en THF (12 ml) se le añadió LiAlH₄ (75 mg, 1,96 mmol, 1,3 eq.) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta reflujo durante 5 horas y entonces se enfrió hasta 0°C. Se añadió agua (68 μ l) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió disolución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (75 μ l) y se agitó la mezcla durante 15 minutos adicionales. Finalmente se añadió agua (227 μ l) y se filtró la disolución a través de un lecho de Celite y se aclaró con EtOAc. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se
- 25

lavarón con disolución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 235 mg (rendimiento del 89%) del producto de amina deseado 22. Este material se usó sin purificación adicional.

5 Síntesis del compuesto 23:

A una disolución agitada de compuesto 22 (117 mg, 0,671 mmol) en diclorometano (6,7 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota trietilamina (140 μ l, 1,00 mmol, 1,49 eq.) seguido por cloruro de acrilóilo (109 μ l, 1,34 mmol, 2,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se retiraron el disolvente y los reactantes a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente, del 0% al 40% de EtOAc en hexanos) para producir 77 mg (rendimiento del 50%) de la acrilamida deseada 23.

Compuesto 23: ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,80-6,60 (m, 1H), 6,35-6,40 (m, 1H), 5,75 (t, 1H), 4,80-4,50 (2s de rotámeros, 2H), 3,20-3,00 (2s de rotámeros, 3H), 2,30 (s, 3H).

15 Síntesis del compuesto 25:

Se colocó el compuesto 24 disponible comercialmente (300 mg, 1,32 mmol) en DMF (13 ml), se enfrió hasta -40°C y se añadió K₂OtBu (162 mg, 1,45 mmol, 1,1 eq.) en porciones. Se agitó la disolución durante 90 minutos tras lo cual se añadió el compuesto 5 (1150 mg, 3,33 mmol disuelto en 3 ml de DMF, 2,3 eq.) durante 15 minutos. Se agitó la disolución amarilla-anaranjada durante dos horas adicionales a medida que se calentaba hasta -28°C . Se agitó la disolución naranja oscuro durante 1,5 horas a medida que se calentaba hasta -10°C y luego 1,5 horas adicionales a medida que se calentaba hasta -5°C . Se extinguió la reacción con cloruro de amonio diluido (60 ml) seguido por agua (20 ml). Se separaron las fases orgánica y acuosa. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (80 ml). Se volvieron a extraer las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml) al DMF retirado y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron las fases orgánicas secas y se concentraron a vacío para dar un residuo sólido. Se purificó el sólido en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (24 g de gel de sílice usando el 50-100% de EtOAc/hex) para producir 150 mg (rendimiento del 22%) de compuesto 25 puro como un aceite amarillo brillante viscoso.

Compuesto 25: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,00 (d, 2H), 4,10 (m, 4H), 2,92 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,05 (m, 4H), 0,00 (s, 18H).

35 Síntesis del compuesto 7:

Se disolvieron el compuesto 23 (77 mg, 0,336 mmol) y el compuesto 25 (150 mg, 0,279 mmol) en DMF seca (2,8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A esta disolución se le añadió en este orden: acetato de paladio (II) (1,56 mg, 0,007 mmol), tri(o-tolil)fosfina (4,24 mg, 0,014 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (74 μ l, 0,418 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con disolución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentró el sólido a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente, del 50% al 100% de EtOAc en hexanos) para producir 26,5 mg (rendimiento del 14%) del compuesto deseado 7; idéntico al producto intermedio clave 7 mediante ^1H -RMN, EM y HPLC.

Ejemplo 2: Pruebas de solubilidad

Los compuestos divulgados en el presente documento se sometieron a prueba para determinar la solubilidad en agua a 25°C . Los resultados se resumen a continuación en la tabla A. Los compuestos de bis-sodio y bis-amonio formaron geles difíciles de manejar durante los experimentos de solubilidad. Por tanto, no se midieron sus solubilidades. También cabe mencionar que la sal de bis-sodio, originalmente amorfa, cristalizó en un plazo de 7 días en tampón acuoso, dando como resultado una solubilidad de <5 mg/ml (pH 6,6-7,1).

55 Tabla A. Solubilidad de determinadas sales en agua a 25°C (mg de equivalente de ácido libre/ml).

Sal	Agua (mg/ml)	Comentarios
Bis-Sodio (amorfo) (Compuesto B) Compuesto 9	----	Forma geles
Bis-Amonio (amorfo) (Compuesto C) Compuesto 14	----	Forma geles
Bis-potasio (amorfo) (Compuesto 11)	>100	
Bis-potasio (cristalino) (Compuesto 11)	30-35	
Calcio (Compuesto 13)	<0,1	
Magnesio (Compuesto 12)	<1	
Monometilamonio monobásico (15)	<20	Forma geles
Dimetilamonio monobásico (16)	20-30	Forma geles

Dietilamonio monobásico (18)	50-60	Forma geles
Trietanolamonio monobásico (17)	5-15	Forma geles
Bis-etanolamonio (cristalino) (Compuesto A) Compuesto 10	>300	
Compuesto IV	<0,001	

Ejemplo 3: Pruebas de estabilidad en estado sólido

5 Diversos compuestos divulgados en el presente documento se han llevado a un protocolo de estabilidad en estado sólido a largo plazo. Los compuestos se almacenaron en viales de vidrio cerrados con tapas revestidas de PTFE a 30°C/65% de HR, 40°C/75% de HR, 50°C y 60°C (humedad ambiental). Los resultados del estudio después de 4 semanas se muestran en la tabla B1 y después de 3 meses en la tabla B2. Los análisis de aspecto y de pureza se realizaron usando HPLC y XPRD. Los análisis de HPLC se realizaron usando equipos convencionales tales como un dispositivo de HPLC Agilent HP1100 (ID de estación: LZPES HPLC 04) con YMC-Pack ODS-AQ sub 3 µm, 150 x 4,6 mm.

El compuesto de bis-etanolamonio (compuesto A, 10) poseía estabilidad en estado sólido notablemente mejorada con respecto a los compuestos de bis-sodio y bis-potasio (véase la tabla B1).

15 Tabla B1. Estabilidad en estado sólido de las sales (4 semanas)

Sal	Control* % de área [#]	30°C/65% de HR % de área	40°C/75% de HR % de área	50°C/AMB ⁺ % de área	60°C/AMB % de área
Bis-Sodio (amorfo) (Compuesto B) compuesto 9	96,4	96,3	84,4	86,8	85,9
Bis-potasio (cristalino) (11)	95,4	87,8	64,3	72,5	50,7
Bis-etanolamonio (cristalino) (Compuesto A) compuesto 10	98,9	98,5	98,2	99,3	98,7

*Muestra de control almacenada en condiciones ambientales de laboratorio protegida de la luz.

20 [#]% de área = % de área relativa del compuesto IV (base conjugada) con respecto al área de pico total del ensayo mediante análisis de HPLC.

⁺AMB = humedad ambiental.

25 Tabla B2. Estabilidad en estado sólido de las sales (después de 3 meses)

Sal	Control* % de área [#]	30°C/65% de HR % de área	40°C/75% de HR % de área	50°C/AMB ⁺ % de área
Compuesto 10	98,9	98,61	92,75	99,04

*Muestra de control almacenada en condiciones ambientales de laboratorio protegida de la luz.

30 [#]% de área = % de área relativa del compuesto IV (base conjugada) con respecto al área de pico total del ensayo mediante análisis de HPLC.

⁺AMB = humedad ambiental.

35 El compuesto de bis-etanolamonio, compuesto A (10) también mostró una fotoestabilidad notablemente mejorada en comparación con el compuesto de bis-sodio 9 (tabla C).

Tabla C

Sal	Control* % de área [#]	Fotoestabilidad % de área
Bis-Sodio (amorfo) (Compuesto B) compuesto 9	96,4	55,9
Bis-etanolamonio (cristalino) (Compuesto A) compuesto 10	98,9	97,7

40 ⁺Expuesto al 60% de ICH mínimo.

*Muestra de control almacenada en condiciones ambientales de laboratorio protegida de la luz.

#% de área = % de área relativa del compuesto IV (base conjugada) con respecto al área de pico total del ensayo mediante análisis de HPLC.

5 Adicionalmente, se demostró que el compuesto de bis-etanolamónio cristalino 10, (Compuesto A) era estable a la irradiación gamma en un intervalo de 25 a 31 kGy.

10 Se prepararon las muestras para XRPD mediante rociado de ~20 mg sobre una placa de fondo cero de oblea de Si y presionando el material de manera plana para garantizar que la superficie fuera lisa y nivelada. Las muestras se analizaron según los parámetros de equipo a continuación.

XRPD Bruker D8-Advance S/N: 202298	
Configuración	Theta/theta Bragg Brentano
Óptica de haz incidente	Rendija de Soller = 2° Rendija de divergencia = 0,2 mm Pantalla anti-dispersión = 21 mm
Óptica de haz de detector	Rendija de Soller = 2,5° Filtro de Ni Rendija anti-dispersión = 3 mm
Detector	PSD: ojo de lince con ventana de 1°
Tubo	CuK α λ = 1,5418 Å Tensión = 40 kV, corriente = 40 mA
Parámetros de barrido	2–50° 2 θ Tamaño de paso 0,049° 2 θ Tiempo por paso 1 s Tiempo de barrido total = 16,5 minutos

15 Los resultados de XRPD se muestran en las Figuras 3, 4, 5 y 6. No hubo cambios en la forma cristalina del compuesto 10 después de 3 meses en todas las condiciones. El compuesto 9 es amorfo y no presenta cambios durante 4 semanas en todas las condiciones de almacenamiento. La XRPD para el compuesto 11 muestra algunos cambios a las 4 semanas, particularmente para la condición de 40°C/70% de HR, donde los picos más acusados aparecen particularmente por encima de 20° 2 θ , y experimentaron una degradación significativa a las 4 semanas a 40/75 (contenido ~65%), con muchos picos presentes en su cromatograma.

20 Estos estudios confirman que: el compuesto 10 es una sal cristalina que es física y químicamente estable durante 3 meses a 30°C/65% de HR y a 50°C cuando se almacena en viales cerrados y protegidos de la luz. No hubo cambios en el aspecto y la forma del cristal durante 3 meses en todas las condiciones de almacenamiento, y también fue estable a la exposición a radiación gamma de 28,6-30,9 kGy; el compuesto 9 es una sal amorfa que es químicamente estable durante 1 mes a 30°C/65% de HR cuando se almacena en viales cerrados y protegidos de la luz, sin cambios en el aspecto y permanece amorfa durante 1 mes en todas las condiciones de almacenamiento; el compuesto 11 es una sal parcialmente cristalina que no es químicamente estable durante 1 mes a 30°C/65% de HR, a 40°C/75% de HR y a 50°C cuando se almacena en viales cerrados y protegidos de la luz. No hubo cambios en el aspecto y permaneció parcialmente cristalino durante 1 mes en todas las condiciones de almacenamiento.

30 Ejemplo 4: Pruebas de estabilidad en disolución

35 Se solubilizó el compuesto de bis-etanolamónio 10 a 25 y 1 mg/ml en agua para inyección (WFI) y dextrosa al 5% en agua (DW5) y se sometió a prueba para determinar la estabilidad en disolución a diversas temperaturas. Los datos de estabilidad en disolución en WFI se muestran en la tabla D. Los datos de estabilidad en disolución en D5W se muestran en la tabla E.

Tabla D. Estabilidad en disolución del compuesto A (10) en agua para inyección (WFI) a 25°C.

Condición	Inicial		4 horas		24 horas		48 horas	
	mg/ml	% área# de	mg/ml	% de área	mg/ml	% de área	mg/ml	% de área
TA	24,05	99,5	23,9	98,8	22,5	95,2	22,8	91,5
5°C			25,0	99,3	24,4	98,6	23,1	98,0
-20°C			--	--	--	--	24,4	99,2
TA	0,97	99,4	0,94	99,0	0,92	95,5	0,64	92,1
5°C			0,96	99,4	0,94	98,1	0,96	98,1
-20°C			--	--	--	--	0,96	99,3

40 #% de área = % de área relativa del compuesto IV (base conjugada) con respecto al área de pico total del ensayo

mediante análisis de HPLC.

Tabla E. Estabilidad en disolución del compuesto A (10) en dextrosa al 5% en agua (D5W) a 25°C.

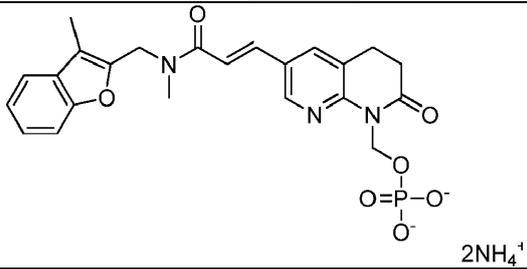
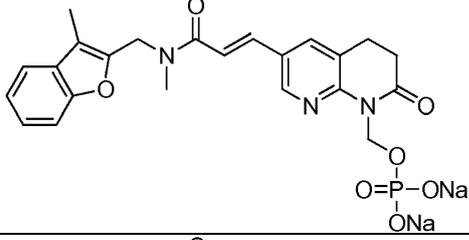
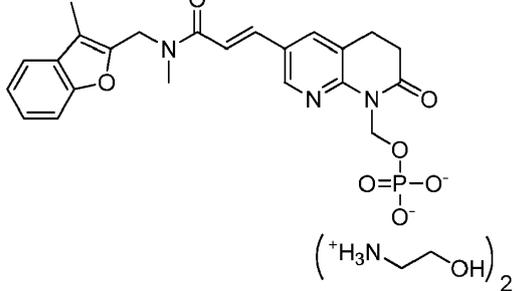
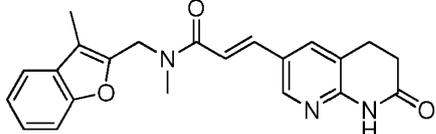
Condición	Inicial		4 horas		24 horas		48 horas	
	mg/ml	% de área [#]	mg/ml	% de área	mg/ml	% de área	mg/ml	% de área
TA	24,4	99,6	24	98,9	23,8	95,6	23	92,1
5°C			24,9	99,3	24,5	98,7	24,5	98,1
-20°C							24,6	99,3
TA	1,00	99,5	0,99	99	0,96	96,1	0,95	93,1
5°C			0,99	99,4	0,99	98,8	1,00	98,1
-20°C							0,99	99,3

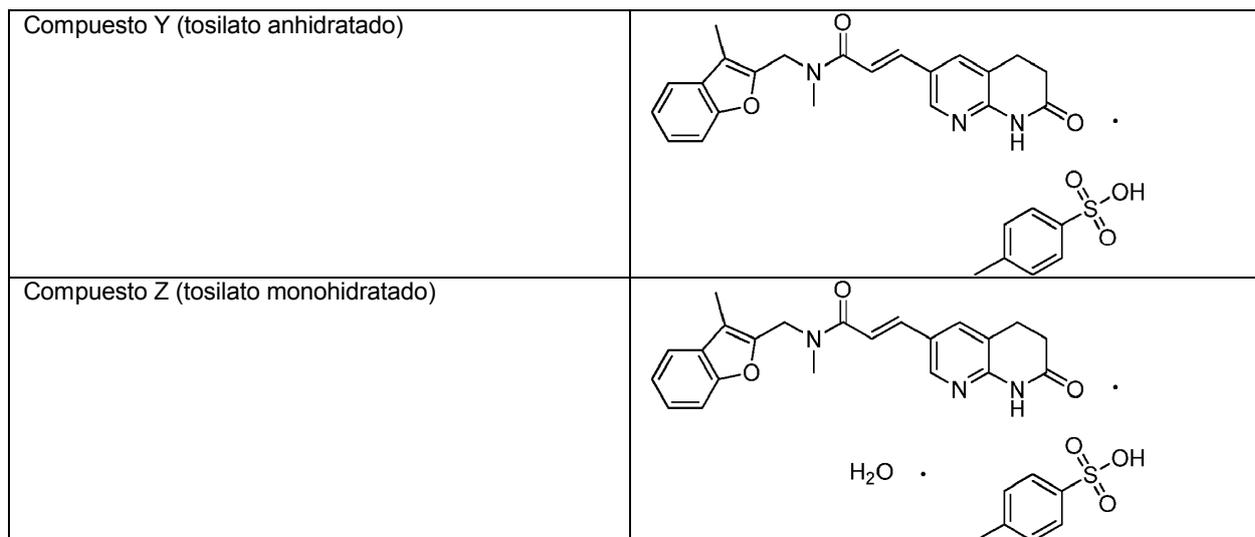
5 [#]% de área = % de área relativa del compuesto IV (base conjugada) con respecto al área de pico total del ensayo mediante análisis de HPLC.

10 Ejemplo 5: Farmacocinética comparativa

15 Se sometieron a prueba los compuestos tanto en ratas como en perros para determinar los parámetros farmacocinéticos y la biodisponibilidad oral frente a la base libre (compuesto IV), sal de tosilato anhidratada (compuesto Y) y sal de tosilato monohidratada (compuesto Z) de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida designados como compuestos IV, Y y Z, respectivamente, usando las condiciones descritas a continuación. Las estructuras de los compuestos se muestran en la tabla F.

Tabla F

Compuesto	Estructura
Bis-amonio (C) Compuesto amorfo 14	
Bis-sodio (B) Compuesto 9	
Bis-etanolamonio (A) Compuesto 10	
Compuesto IV (base libre)	



5 El compuesto IV, Y o Z se administró por vía oral como una suspensión usando PEG400 al 80%, carboximetilcelulosa al 0,5% u OraPlus como vehículos. Cuando el compuesto IV, Y o Z se administró por vía intravenosa, se usó una disolución de 2-HP-β-ciclodextrina al 40% en PBS como vehículo, con el fin de lograr una composición para administración intravenosa. Para el uso humano, sin embargo, se indica que tal formulación de ciclodextrina sería tóxica e inaceptable para el tratamiento.

10 Los compuestos de bis-amonio, bis-sodio y bis-etanolamonio (compuestos 14, 9 y 10) se administraron tanto por vía oral como por vía intravenosa como una disolución en dextrosa al 5% en agua, solución salina normal o solución salina tamponada con fosfato. Para todos los compuestos sometidos a prueba, la administración oral se realizó mediante sonda nasogástrica y la administración intravenosa mediante inyección en bolo o infusión.

15 Todos los niveles de dosis y las concentraciones plasmáticas se calculan como equivalentes del compuesto IV. No hay ningún efecto del género en los perros sobre la PK de estos compuestos. Sin embargo, las ratas macho no fueron un buen modelo para este estudio debido a las altas tasas de aclaramiento y las bajas exposiciones cuando se comparan con las ratas hembras. Por tanto, normalmente no se sometieron a prueba ratas macho en estos modelos PK o se excluyeron de los análisis. La figura 1 muestra gráficos de la media de la concentración frente al tiempo para el compuesto IV después de la administración de compuestos de bis-amonio, bis-sodio y bis-etanolamonio (compuestos 14, 9 y 10) a un nivel de dosis de 5 mg/kg (equivalentes del compuesto IV) en perros macho y ratas hembra. La rápida aparición del compuesto IV (base libre) indica una conversión eficaz de los compuestos 14, 9 y 10 en el compuesto IV en plasma. Esto se confirmó mediante el análisis simultáneo del compuesto IV y el compuesto 10 en plasma de perro después de la dosificación intravenosa del compuesto 10 tal como se muestra en la figura 2. Se obtuvieron resultados similares después de la dosificación intravenosa del compuesto 10 en ratas.

25 La tabla G a continuación resume los parámetros farmacocinéticos medios del compuesto IV después de la administración de bis-amonio (compuesto amorfo 14), bis-sodio (compuesto 9) y bis-etanolamonio (compuesto 10) en ratas hembra (5 mg/kg, equivalentes del compuesto IV). Los datos indican que todos los compuestos se convierten rápidamente en el compuesto IV y muestran farmacocinética y biodisponibilidad oral comparables dentro de las tasas de variación biológica y experimental.

30 Tabla G. Parámetros farmacocinéticos del compuesto IV después de la administración oral e intravenosa de los compuestos 9, 10 y 14 en ratas hembras

Vía	Compuesto	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	Semivida (h)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	Biodisponibilidad oral
Intravenosa	Compuesto 14	0,08	5.137	3,31	12.579	
	Compuesto 9	0,08	7.583	3,79	11.961	
	Compuesto 10	0,14	8.070	3,65	16.092	
Oral	Compuesto 14	1,00	1.333	2,78	12.065	96%
	Compuesto 9	3,33	1.907	3,14	16.179	135%
	Compuesto 10	3,00	2.040	2,20	11.376	71%

35 La tabla H a continuación resume los parámetros farmacocinéticos medios del compuesto IV después de la administración de bis-amonio (compuesto amorfo 14), bis-sodio (compuesto 9) y bis-etanolamonio (compuesto 10) en perros macho (5 mg/kg, equivalentes del compuesto IV). Los datos indican que todos los compuestos se

convierten rápidamente en el compuesto IV y muestran farmacocinética y biodisponibilidad oral comparables dentro de las tasas de variación biológica y experimental.

5 Tabla H. Parámetros farmacocinéticos del compuesto IV después de la administración intravenosa y oral de los compuestos 9, 10 y 14 a perros macho

Vía	Compuesto	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	Semivida (h)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	Biodisponibilidad oral
Intravenosa	Compuesto 14	0,58	4.049	3,9	26.659	
	Compuesto 9	0,08	6.216	4,8	35.993	
	Compuesto 10	0,09	8.331	4,6	36.083	
Oral	Compuesto 14	1,25	2.632	3,8	20.821	78%
	Compuesto 9	0,9	3.123	4,6	23.585	66%
	Compuesto 10	1,33	2.684	4,6	19.765	54%

10 La tabla I a continuación resume los parámetros farmacocinéticos medios del compuesto IV tanto en perros como en ratas después de la administración intravenosa del compuesto amorfo 14, el compuesto 9 y el compuesto 10 con datos comparativos para el compuesto Z a un nivel de dosis de 5 mg/kg (equivalentes del compuesto IV (base libre)). Los datos indican que los compuestos 14, 9 y 10 poseían una semivida más prolongada que el compuesto Z. En particular, los compuestos 9 y 10 tuvieron las semividas más prolongadas, aproximadamente el 60% y el 25% más prolongadas que el compuesto Z en ratas y perros, respectivamente. Además, el compuesto 10 mostró las exposiciones más altas (aproximadamente un 16% y un 11% más altas en rata y perro, respectivamente que el compuesto Z).

15 Tabla I. Parámetros farmacocinéticos del compuesto IV después de la administración intravenosa de los compuestos 9, 10 y 14 en perro y rata

Vía	Nivel de dosis*	Especies	Compuesto	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	Semivida (h)	AUC ₀₋₂₄ (h * ng/ml)
Intravenosa	5	Rata	Compuesto Z	0,02	10364	2,3	13837
			Compuesto 14	0,08	5137	3,3	12579
			Compuesto 9	0,08	7583	3,8	11961
			Compuesto 10	0,14	8070	3,6	16092
		Perro	Compuesto Z	0,02	6911	3,6	43551
			Compuesto 14	0,58	4049	3,9	26659
			Compuesto 9	0,08	6216	4,8	35993
			Compuesto 10	0,08	10973	4,6	48540

20 *(Equivalentes molares del compuesto IV, mg/kg)

25 La tabla J muestra una comparación de la farmacocinética del compuesto IV después de la administración intravenosa del compuesto Z y el compuesto 10 en perros. El compuesto 10 mostró semividas significativamente más prolongadas que el compuesto Z en dosis de 5 y 25 mg/kg.

Tabla J. Parámetros farmacocinéticos del compuesto IV después de la administración intravenosa de los compuestos 10 y Z

Vía	Nivel de dosis (equivalentes molares del compuesto IV, mg/kg)	Especies	Compuesto	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	Semivida (h)	AUC ₀₋₂₄ (h * ng/ml)
Intravenosa	1	Perro	Compuesto Z	0,017	2129	3,5	8972
			Compuesto 10	1,08 ^a	1262	3,5	6261
	5		Compuesto Z	0,017	6911	3,6	43551
			Compuesto 10	0,083	10973	4,6	48540
	25		Compuesto z	0,017	31642	2,5	87438
			Compuesto 10	2,92 ^b	9482	4,3	68402

30 ^ainfusión de 1 hora; ^binfusión de 4 horas

35 Las figuras 3A y 3B muestran los resultados de una comparación de la biodisponibilidad oral del compuesto activo IV en perros y ratas tras la administración del compuesto de bis-etanolamónio 10, el compuesto IV y el compuesto Z. Tal como se indica en las figuras, el compuesto de bis-etanolamónio mostró biodisponibilidad oral significativamente

mayor que tanto el compuesto IV como el compuesto Z.

Las tablas K y L muestran datos comparativos de la biodisponibilidad oral del compuesto IV después de la administración del compuesto 10 o del compuesto Z. El particular, el compuesto 10 poseía biodisponibilidad mejorada (del compuesto IV) en modelos tanto de perro como de rata cuando se compara con el compuesto Z. Específicamente, el compuesto de bis-etanolamionio 10 proporcionó una biodisponibilidad 3 a 7 veces mayor que el compuesto IV en el perro y una biodisponibilidad 7 a 9 veces mayor del compuesto IV en la rata que el compuesto Z. De manera notable, tal como se muestra en las tablas M y N, la biodisponibilidad del compuesto IV después de la administración de compuesto 10 fue hasta 38 veces mayor que después de la administración del compuesto IV en el perro y hasta 144 veces mayor en la rata. Lo más significativo es que la biodisponibilidad del compuesto IV después de la administración del compuesto 10 fue mucho menos dependiente de la dosis que después de la administración de los compuestos IV y Z, tal como se indica por la biodisponibilidad relativa creciente con dosis crecientes.

Tabla K

Biodisponibilidad oral en perro: exposiciones al compuesto IV después de la administración del compuesto 10 y del compuesto Z

Nivel de dosis (equivalentes molares del compuesto IV, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)		Biodisponibilidad oral relativa
	Compuesto Z	Compuesto 10	Compuesto 10/compuesto Z
3	3.859	10.727	2,8
10	11.289	34.002	3,0
30	25.710	92.408	3,6
100	45.931	226.468	4,9
300	59.269	387.188	6,5

Tabla L: Biodisponibilidad oral en rata: exposiciones al compuesto IV después de la administración del compuesto 10 y del compuesto Z

Nivel de dosis (equivalentes molares del compuesto IV, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)		Biodisponibilidad oral relativa
	Compuesto Z	Compuesto 10	Compuesto 10/compuesto Z
3	1.632	14.642	9,0
10	5.320	47.360	8,9
30	15.578	135.673	8,7
100	46.437	379.650	8,2
300	107.186	782.022	7,3

Tabla M: Biodisponibilidad oral en perro: exposiciones al compuesto IV después de la administración del compuesto 10 y del compuesto IV

Nivel de dosis (equivalentes molares del compuesto IV, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)		Biodisponibilidad oral relativa
	Compuesto IV	Compuesto 10	Compuesto 10/compuesto IV
3	9.460	10.727	1,1
10	9.917	34.002	3,4
30	10.059	92.408	9,2
100	10.109	226.468	22
300	10.123	387.188	38

Tabla N: Biodisponibilidad oral en rata: exposiciones al compuesto IV después de la administración del compuesto 10 y del compuesto IV

Nivel de dosis (equivalentes molares del compuesto IV, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)		Biodisponibilidad oral relativa
	Compuesto IV	Compuesto 10	Compuesto 10/compuesto IV
3	537	14.642	27
10	1.469	47.360	32
30	2.973	135.673	46
100	4.596	379.650	83
300	5.446	782.022	144

Ejemplo 6 – Actividad comparativa *in vitro*

5 Se evaluó la actividad antibacteriana *in vitro* del profármaco sal de bis-etanolamina del compuesto 10 (profármaco de compuesto Z/compuesto IV), del propio compuesto Z y de otros compuestos de comparación en un ensayo de microdilución en caldo frente a *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli* resistentes a meticilina y sensibles a meticilina.

10 Aislados bacterianos. Los organismos sometidos a prueba en este estudio se enumeran en la tabla P. Los aislados clínicos consistieron en 5 *Staphylococcus aureus* (MSSA), 3 *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA), 2 *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), 2 *Enterococcus faecalis* (VSE), 2 *Streptococcus pyogenes* y 2 *Escherichia coli* (sensibles a la mayoría de los antibióticos). Se sometieron a prueba *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619 y *E. coli* ATCC 25922 para los fines de control de calidad.

15 Metodología de MIC. Se determinaron los valores de las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) frente a los aislados seleccionados usando el método de microdilución en caldo de referencia según las directrices del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

Se leyó la MIC y se registró como la concentración más baja de fármaco que inhibía el crecimiento visible del organismo.

20 Tabla P: Actividad antibacteriana *in vitro* del compuesto 10, el compuesto Z y antibióticos de comparación

Organismo	MIC (µg/ml)				
	Compuesto 10	Compuesto Z	Vancomicina	Linezolid	Ciprofloxacino
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4	0,004	0,5	4	0,5
<i>S. aureus</i> 3104; MSSA	>16	0,015	0,5	2	0,25
<i>S. aureus</i> 3107; MSSA	8	0,004	0,5	2	0,5
<i>S. aureus</i> 3245; MSSA	16	0,015	0,5	2	0,5
<i>S. aureus</i> 3250; MSSA	8	0,004	0,5	4	2
<i>S. aureus</i> 3856; MSSA	16	0,004	1	2	>64
<i>S. aureus</i> 3083; HA-MRSA	4	0,004	0,5	2	32
<i>S. aureus</i> 3086; HA-MRSA	16	0,03	1	2	>64
<i>S. aureus</i> 3265; HA-MRSA	16	0,004	0,5	2	>64
<i>S. aureus</i> 2168; CAMRSA	4	0,004	1	2	16
<i>S. aureus</i> 2294; CAMRSA	16	0,03	1	2	>64
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>16	>2	1	1	0,5
<i>E. faecalis</i> 4158; VSE	>16	>2	>64	1	64
<i>E. faecalis</i> 4212; VSE	>16	>2	16	1	32
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	>16	>2	0,12	1	0,5
<i>S. pyogenes</i> 6179	>16	>2	0,25	1	0,5
<i>S. pyogenes</i> 6528	>16	>2	0,25	1	0,5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>16	>2	>64	64	0,008
<i>E. coli</i> 2214	>16	>2	>64	>64	0,015
<i>E. coli</i> 5255	>16	>2	>64	64	0,008

25 Tal como se muestra en la tabla P, el compuesto 10, un profármaco del compuesto Z mostró 500-4000 veces menos actividad que el compuesto Z frente a un panel de 11 cepas de *S. aureus*. (Esta actividad despreciable se debe probablemente a trazas del compuesto IV (~0,1%) en el compuesto 10 API). En parte debido a la naturaleza del profármaco, el compuesto 10 muestra ausencia de inhibición de FabI de *S. aureus*; ausencia de inhibición de especies no estafilocócicas, como lo hace el compuesto Z. Los antibióticos de control muestran la actividad esperada frente a todas las especies bacterianas sometidas a prueba.

30 Bibliografía

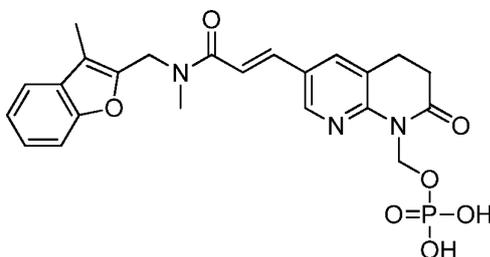
Equivalentes

35 Aunque se han comentado realizaciones específicas de la invención objeto, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta memoria descriptiva. El alcance completo de la invención se determina por las reivindicaciones, que han de interpretarse usando la descripción y los dibujos.

40 A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones han de entenderse modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por:

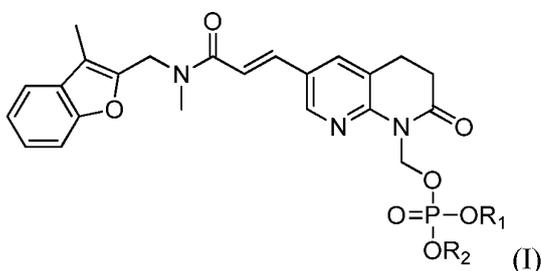


5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que se representa por la fórmula I:

10



en la que,

15

R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un metal alcalino, NH_4^+ , $NH_3^+-(R_3)$, $NH_2^+-(R_3)_2$, y $NH^+-(R_3)_3$, o R_1 y R_2 tomados juntos son un metal alcalinotérreo; y

20

R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} -, hidroxialquilo C_{1-6} -, fenilo y bencilo; y en la que R_1 y R_2 son preferiblemente cada uno $NH_3^+-CH_2CH_2OH$,

25

y en la que el término alquilo incluye restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada, en la que tales sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en un hidroxilo, un carbonilo, incluyendo un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo, o un acilo, un tiocarbonilo, incluyendo un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato, un alcoxilo, un fosforilo, un fosfonato, un fosfinato, un fosfato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterocíclico, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático.

30

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que el compuesto se caracteriza por una o más de las siguientes características:

(i) R_1 y R_2 son cada uno $NH_3^+-(R_3)$,

35

(ii) uno de R_1 y R_2 es H; y uno de R_1 y R_2 es NH_4^+ o $NH_3^+-(R_3)$,

(iii) R_3 es $-CH_2CH_2OH$,

(iv) R_1 y R_2 son un metal alcalino,

40

en el que el metal alcalino se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en litio, sodio y potasio,

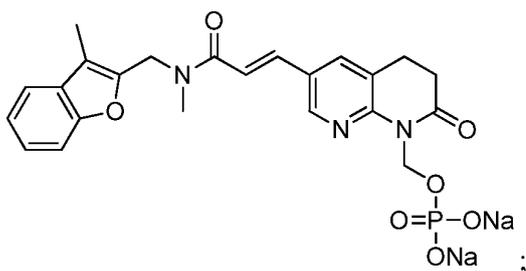
(v) R_1 y R_2 tomados juntos son un metal alcalinotérreo,

45

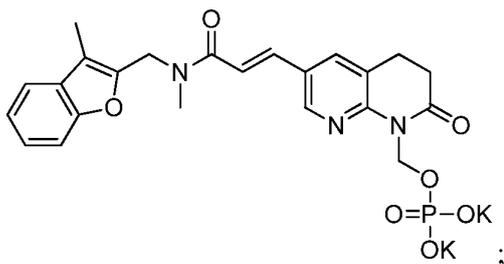
en el que el metal alcalinotérreo es preferiblemente calcio o magnesio.

4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

(i) un compuesto representado por:

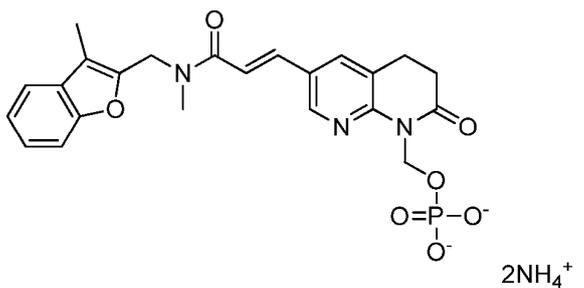


(ii) un compuesto representado por:



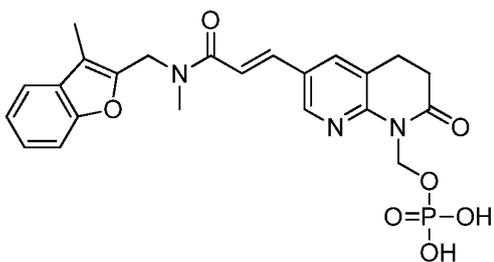
5

(iii) un compuesto representado por:



10

(iv) un compuesto representado por:



15

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto tiene una biodisponibilidad oral al menos 2 veces mayor en base molar en comparación con (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida o sales de la misma o en el que el compuesto tiene una biodisponibilidad al menos 2 veces mayor en base molar en comparación con la sal p-toluenosulfónica de la (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida.

20

6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición farmacéutica se caracteriza además preferiblemente por una o más de las siguientes características:

25

(i) la composición se formula para una de: administración intravenosa, administración inyectable, administración tópica, administración sistémica, administración por inhalación o administración oral;

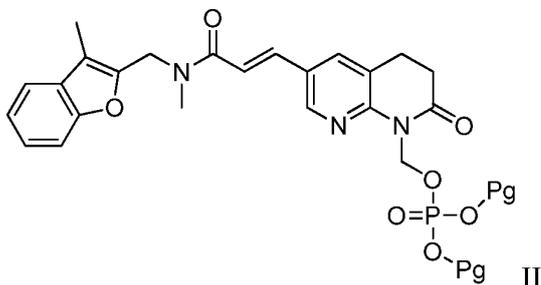
30

(ii) la composición es un polvo, comprimido, píldora o cápsula;

(iii) la composición es una disolución, dispersión, suspensión o emulsión farmacéuticamente aceptable,

estéril, isotónica, acuosa o no acuosa, o un polvo estéril que puede reconstituirse en disoluciones o dispersiones inyectables estériles.

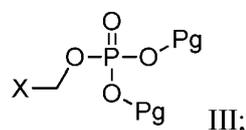
- 5 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o composición farmacéutica según la reivindicación 6, para su uso en (a) tratar una infección bacteriana en un paciente o (b) tratar o mejorar la fibrosis quística en un paciente.
- 10 8. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, realización (a), en el que el tratamiento proporciona un nivel plasmático medio del compuesto que es al menos 2 veces mayor que el obtenido mediante el uso de la misma cantidad, en base molar, de (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida o sales de la misma, a las 4 horas después del uso o
- 15 en el que el tratamiento proporciona un nivel plasmático medio del compuesto que es al menos 2 veces mayor que el obtenido mediante el uso de la misma cantidad, en base molar, de sal p-toluenosulfónica de la (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)acrilamida, a las 4 horas después del uso.
- 20 9. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en el que el paciente es un humano o un animal de compañía o animal de producción.
- 25 10. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en la que dicho tratamiento es mediante una vía de administración seleccionada del grupo que consiste en administración oral, administración intravenosa, administración subcutánea, administración tópica e inhalación; y preferiblemente
- 30 mediante administración oral; o
- mediante inyección.
- 35 11. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, comprendiendo además dicho uso el uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en una oxazolidinona, un lipoglicopéptido, vancomicina, teicoplanina, un glicopéptido, una penicilina, una cefalosporina, una pleuromutilina, un fusidano, una lincosamida, rifamicina, arbekacina, linezolid, daptomicina, teicoplanina, telavancina, sulfametoxazol, gentamicina, ciprofloxa, levofloxa, aztreonam, tobramicina, amoxicilina, nafcilina, rifabutina, rifampina, rifapentina, quinolonas, fluoroquinolonas, carbapenémicos, aminoglicósidos, aminociclitolos, diaminopirimidinas, tetraciclinas, gliciclinas, estreptograminas, macrólidos y/o sulfonamidas.
- 40 12. Kit que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 6 e instrucciones para el uso del mismo.
- 45 13. Método de preparación de un compuesto representado por la fórmula II:



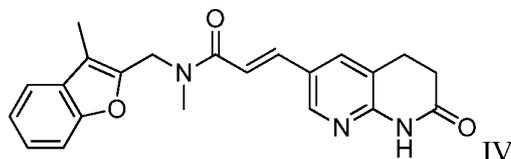
45 comprendiendo el método:

poner en contacto un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV o sal del mismo; en el que:

50 la fórmula III se representa por:



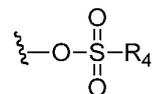
la fórmula IV se representa por:



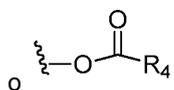
5 en las que:

X representa un grupo saliente; y

10 Pg representa un grupo protector,



en las que X se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: halógeno,



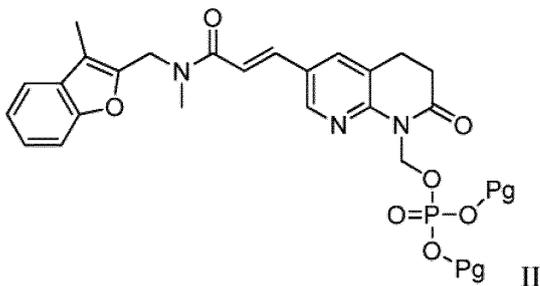
15 o $\text{X}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_4$, en las que R_4 es alquil C_{1-6} , fenilo, bencilo, o haloalquil C_{1-6} , y en las que X es más preferiblemente cloruro, y en las que Pg se selecciona del grupo que consiste en alquil $\text{C}_{1-6}-\text{Si}(\text{R}_5)_3$ (en el que R_5 para cada aparición es alquilo C_{1-6}), en las que el término alquilo incluye restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada, en las que tales sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en un hidroxilo, un carbonilo, incluyendo un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo, o un acilo, un tiocarbonilo, incluyendo un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato, un alcóxilo, un fosforilo, un fosfonato, un fosfinato, un fosfato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático, y

25 en las que Pg es preferiblemente $-(\text{CH}_2)_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

14. Método según la reivindicación 13, en el que la fórmula IV es la base libre.

15. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-14, en el que el método comprende además poner en contacto la fórmula IV con una base, en el que poner en contacto un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV se produce preferiblemente en un disolvente.

16. Compuesto representado por:



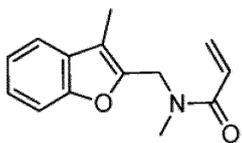
35 en la que:

Pg es $-\text{alquil } \text{C}_{1-6}-\text{Si}(\text{R}_5)_3$; y

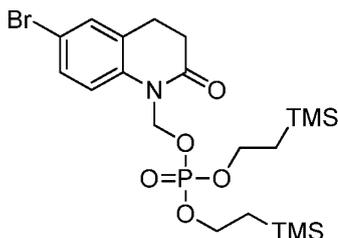
40 R_5 para cada aparición es alquilo C_{1-6} , en la que Pg es preferiblemente $-(\text{CH}_2)_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y en la que el término alquilo incluye restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada, en la que tales sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en un hidroxilo, un carbonilo, incluyendo un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo, o un acilo, un tiocarbonilo, incluyendo un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato, un alcóxilo, un fosforilo, un fosfonato, un fosfinato, un fosfato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático.

17. Método de preparación del compuesto representado por la fórmula II según la reivindicación 16, que comprende:

5 poner en contacto un compuesto

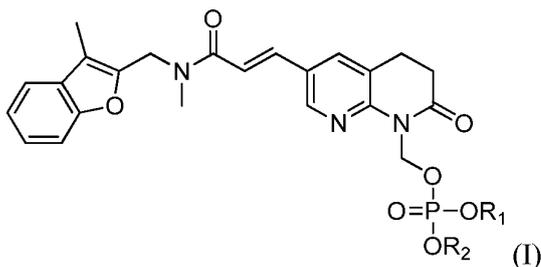


con un compuesto representado por:



10 en condiciones adecuadas para preparar el compuesto según la reivindicación 16.

18. Método de preparación de un compuesto representado por:



15 en la que,

20 R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un metal alcalino, NH_4^+ , $NH_3^+-(R_3)$, $NH_2^+-(R_3)_2$, y $NH^+-(R_3)_3$, o R_1 y R_2 tomados juntos son un metal alcalinotérreo;

R_3 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en alquil C_{1-6} , hidroxialquil C_{1-6} , fenilo y bencilo, y

25 en la que el término alquilo incluye restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarbonada, en la que tales sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en un hidroxilo, un carbonilo, incluyendo un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo, o un acilo, un tiocarbonilo, incluyendo un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato, un alcóxilo, un fosforilo, un fosfonato, un fosfinato, un fosfato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático;

30 que comprende poner en contacto un ácido de Brønsted, preferiblemente ácido trifluoroacético, y un compuesto de fórmula II preparado como en la reivindicación 13 ó 17.

- 35 19. Compuesto representado por:

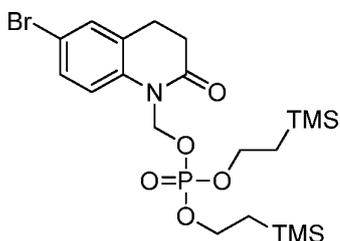


Figura 1. Farmacocinética del compuesto IV en perros macho después de la administración intravenosa u oral del compuesto 9, el compuesto 10 y el compuesto 14

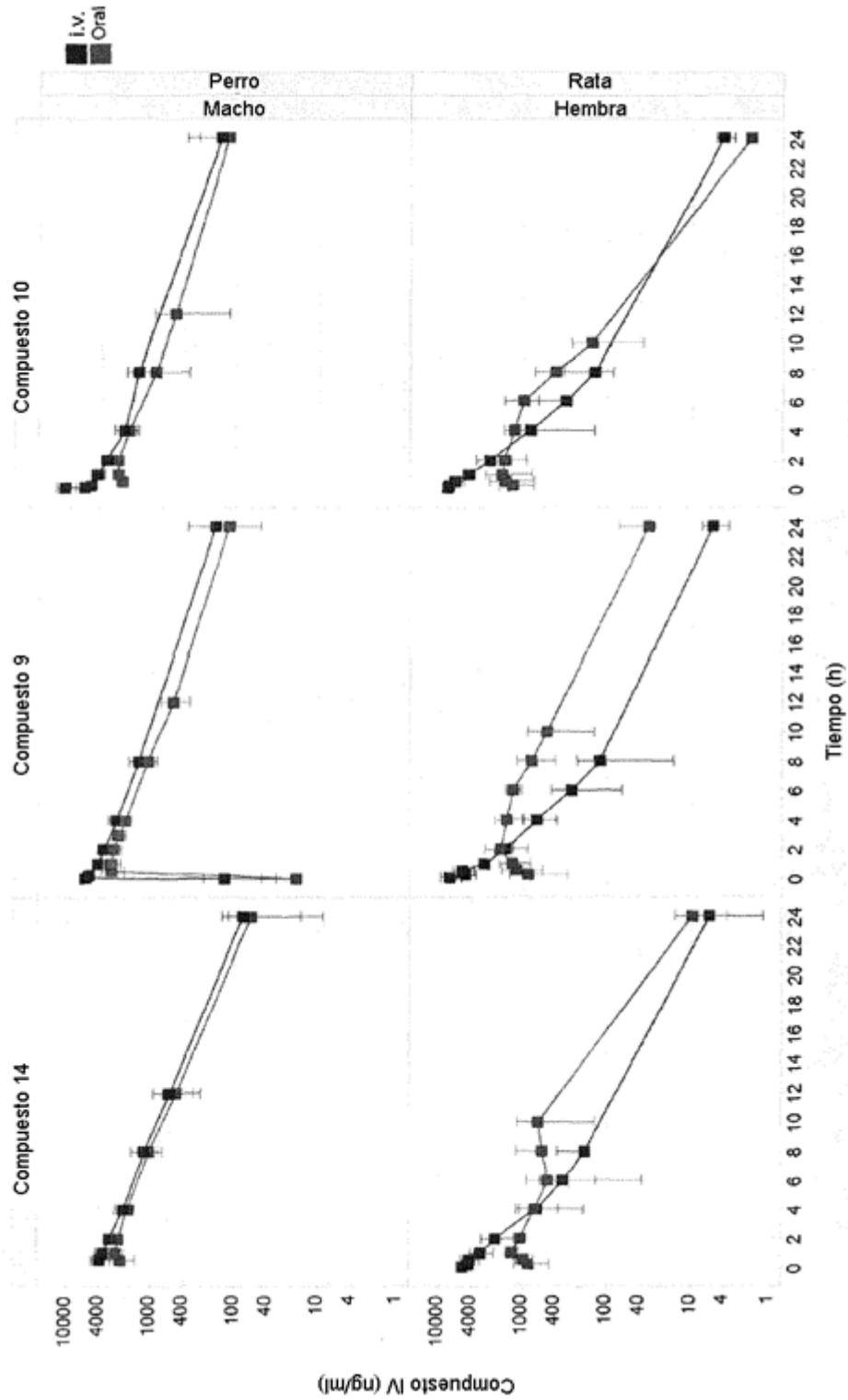


Figura 2. Farmacocinética del compuesto IV y el compuesto 10 después de la administración intravenosa del compuesto 10 en perros macho,

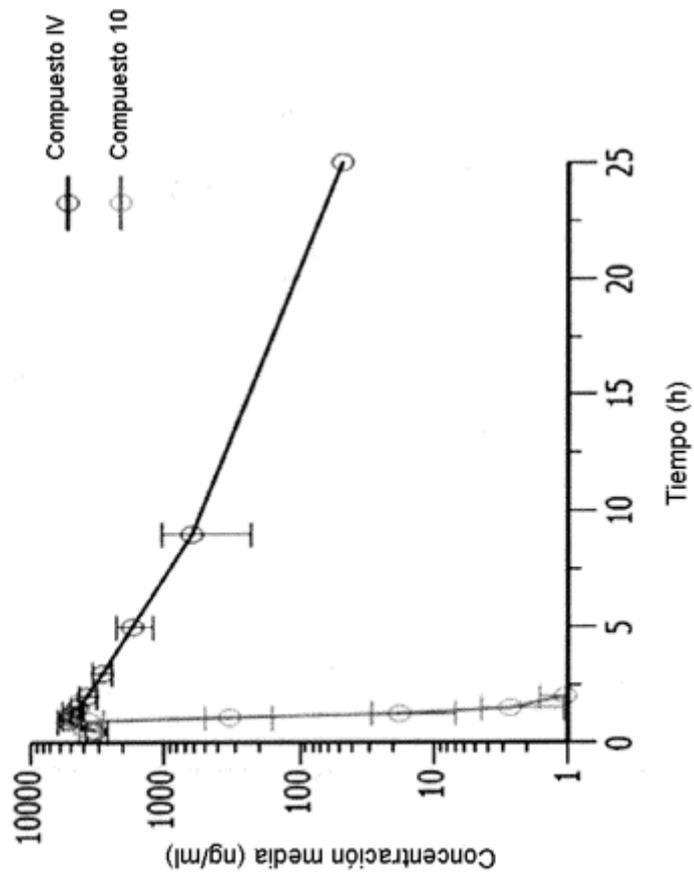


Figura 3. Farmacocinética del compuesto IV después de la administración oral del compuesto IV, el compuesto Z o el compuesto 10 en perros (3A) y ratas (3B)

Figura 3A

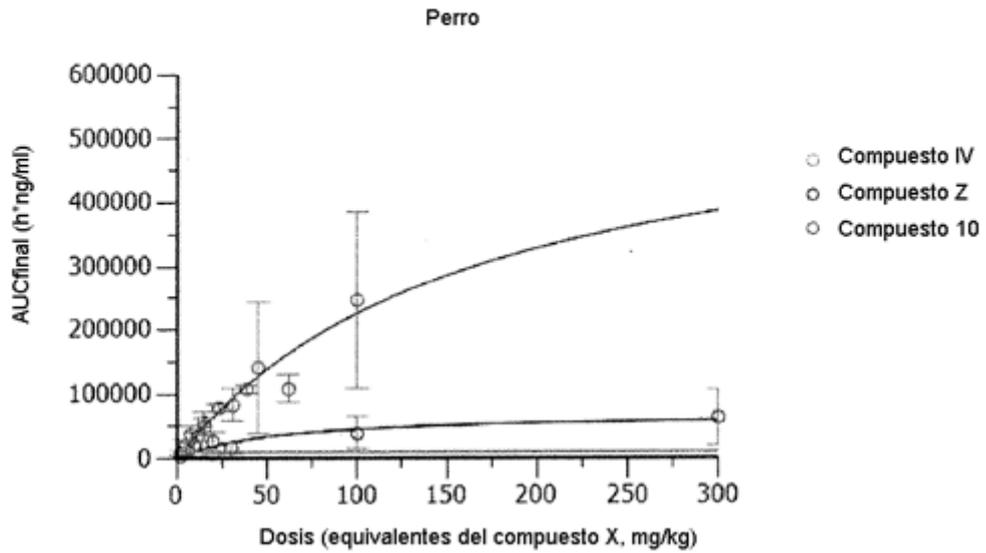


Figura 3B

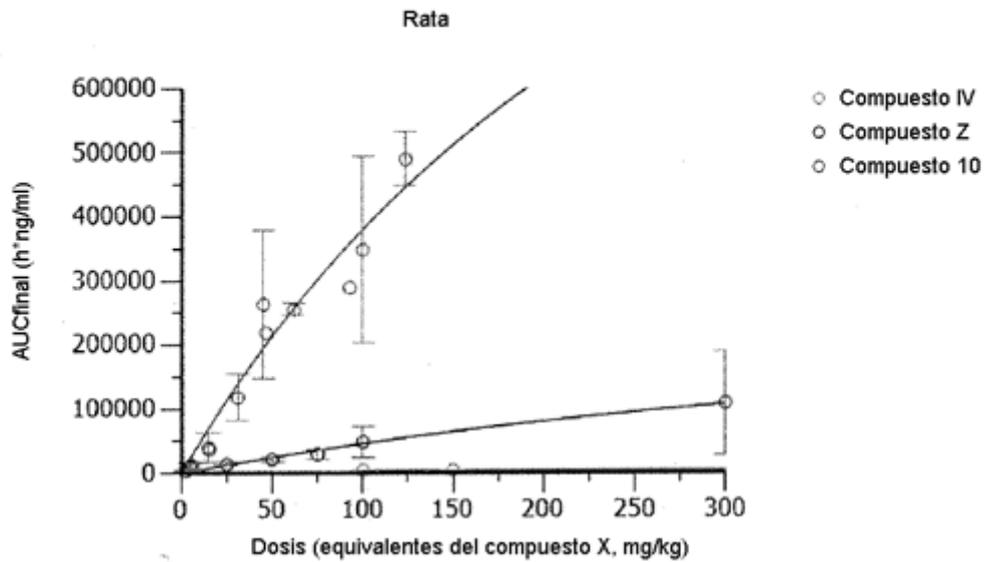


Figura 4. XRPD - Compuesto 10

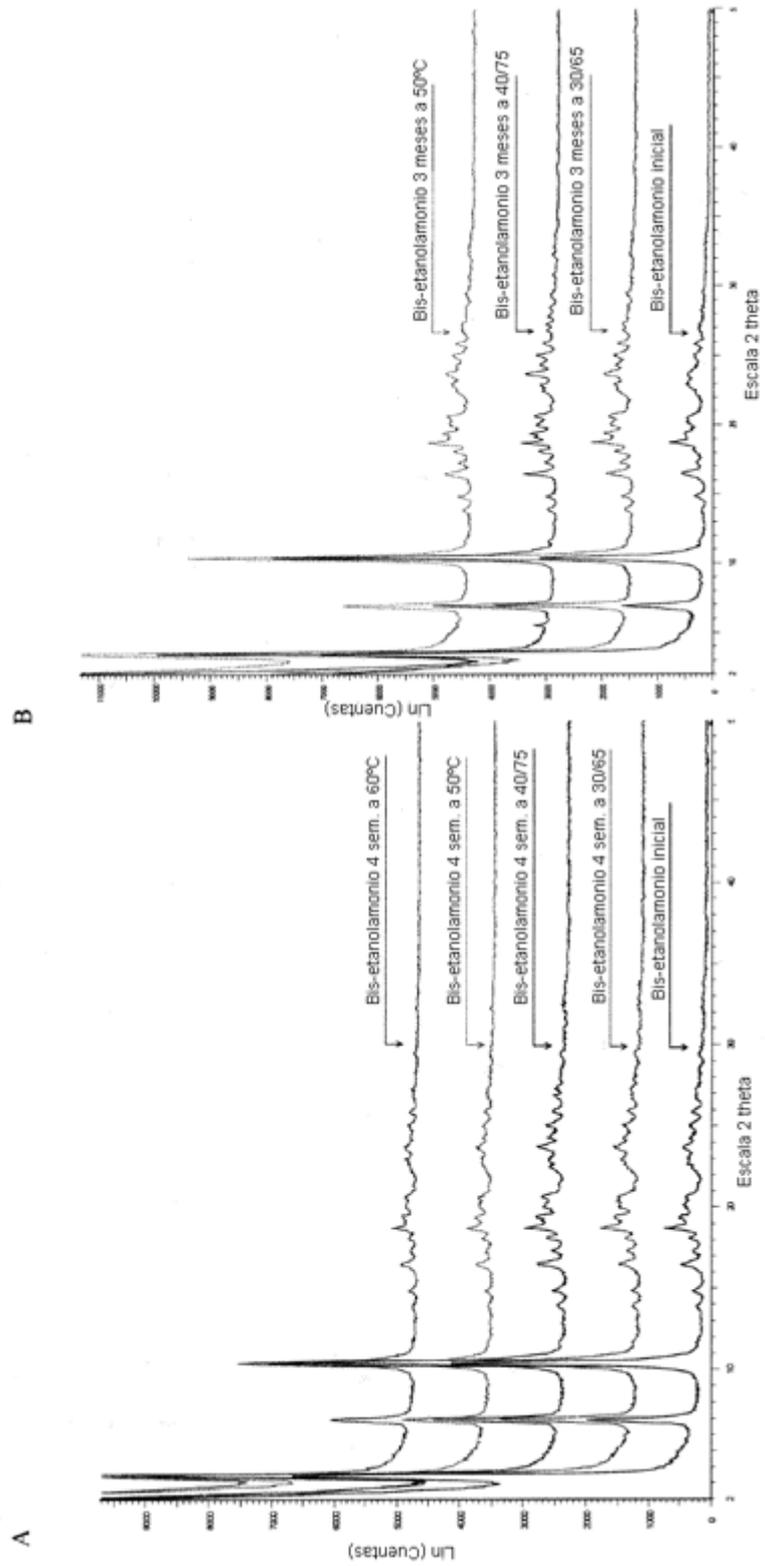


FIGURA 5 - XRPD - Compuesto 9

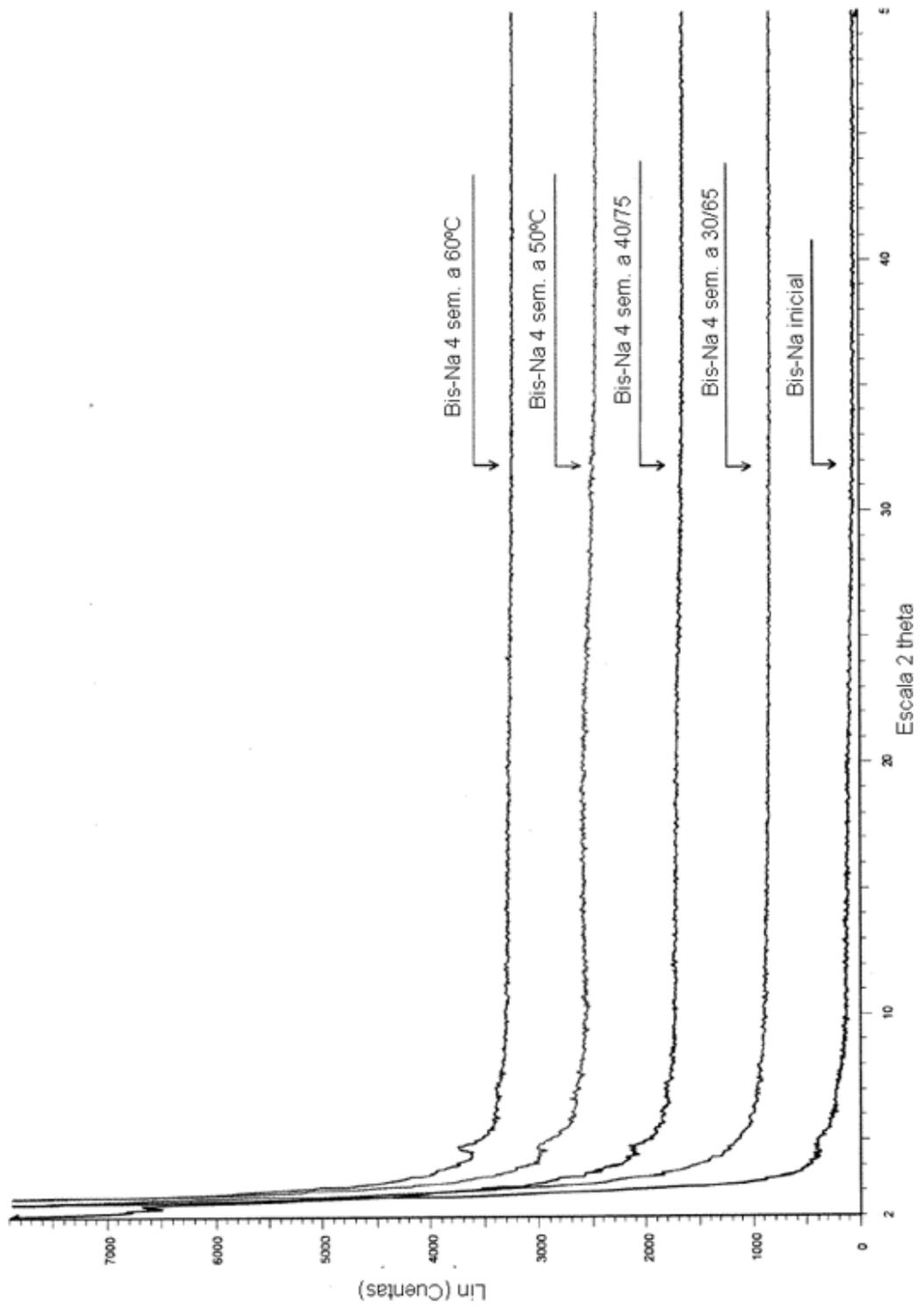


Figura 6 - XRPD- Compuesto 11

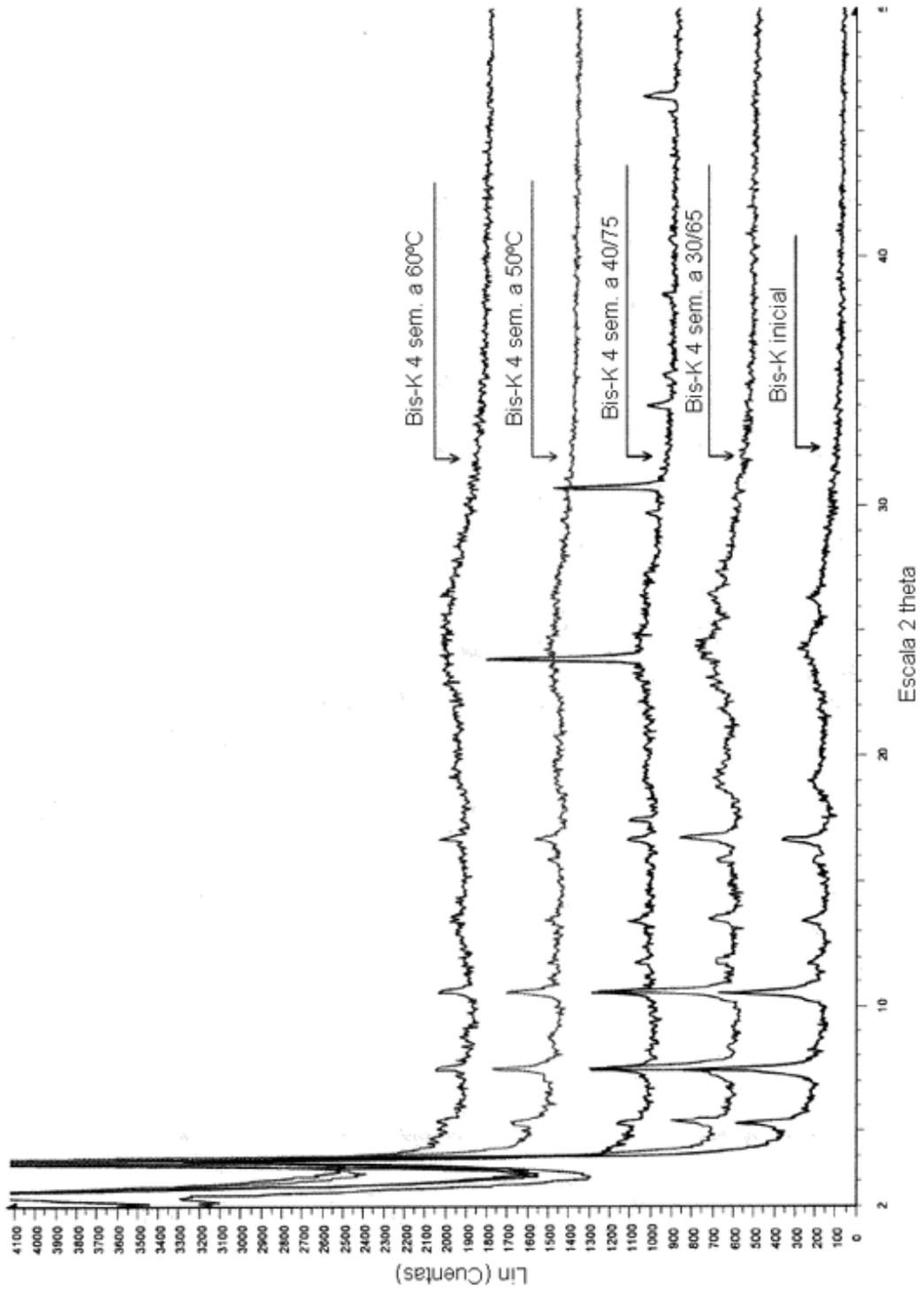


Figura 7 - Compuesto 10

