

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 900**

21 Número de solicitud: 201831019

51 Int. Cl.:

**C07D 211/90** (2006.01)

**A61K 31/4422** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**19.10.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**20.04.2020**

71 Solicitantes:

**FUNDACION INSTITUTO DE INVESTIGACION  
SANITARIA ARAGON (56.0%)**

**AVDA. SAN JUAN BOSCO 13**

**50009 ZARAGOZA ES;**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA (39.0%) y**

**FUNDACION AGENCIA ARAGONESA PARA LA  
INVESTIGACION Y EL DESARROLLO (ARAIID)  
(5.0%)**

72 Inventor/es:

**GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, Andrés;**

**LANAS ARBELOA, Ángel;**

**SALILLAS BERGES, Sandra;**

**VELÁZQUEZ CAMPOY, Adrián y**

**SANCHO SANZ, Javier**

74 Agente/Representante:

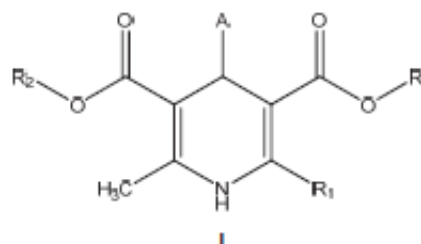
**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **Derivados de 4-fenildihidropiridina para el tratamiento y/o prevención de una infección o enfermedad causada por *Helicobacter***

57 Resumen:

Derivados de 4-fenildihidropiridina para el tratamiento y/o prevención de una infección o enfermedad causada por *Helicobacter*

Derivados de 4-fenildihidropiridina de fórmula I y composiciones farmacéuticas de los mismos, donde el significado para R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y A es el indicado en la descripción, para el tratamiento y/o prevención de una infección o una enfermedad causada por dicha infección, donde la infección está casada por la bacteria *Helicobacter*.



**DESCRIPCIÓN****Derivados de 4-fenildihidropiridina para el tratamiento y/o prevención de una infección o enfermedad causada por *Helicobacter***

5

La presente invención se refiere a derivados de 4-fenildihidropiridina de fórmula I o a composiciones farmacéuticas de los mismos para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección o una enfermedad causada por dicha infección, donde la infección está causada por bacterias del género *Helicobacter*, preferiblemente por la especie *Helicobacter pylori*.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

*Helicobacter pylori* está considerado como el patógeno de mayor prevalencia en humanos. Un estudio reciente sugiere que más de la mitad de la población mundial se encuentra infectada. La prevalencia de la infección varía usualmente según las condiciones socio-económicas, oscilando desde casi un 20% en países de elevados ingresos como Suiza o Suecia, hasta casi el 90% de la población infectada en países como Nigeria. La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en España se estima en la actualidad en el 54,9% de la población (Hooi J.K.Y., *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017; 153 (2): 420-429).

15

20

*Helicobacter pylori* es una bacteria Gram-negativa microaerofílica de la clase Epsilonproteobacteria, a la cual pertenecen otros patógenos de relevancia clínica como *Campylobacter jejuni*. El mecanismo de transmisión de la infección por *Helicobacter pylori* no está perfectamente dilucidado. Es posible que la bacteria se transmita de persona a persona a través de la saliva o por vía fecal-oral, tras la ingesta de agua o alimentos contaminados. El microorganismo atraviesa la capa mucosa que protege al estómago con la ayuda de flagelos y se adhiere a las células epiteliales gástricas mediante adhesinas. La bacteria produce una variedad de enzimas como la ureasa, que le permiten neutralizar la acidez gástrica y crear un microambiente neutro a su alrededor. *Helicobacter pylori* sintetiza grandes cantidades de enzima ureasa que acumula en el citoplasma, espacio periplasmático y superficie celular. La enzima cataliza la hidrólisis de la urea presente en el estómago hasta amoníaco y dióxido de

30

35

carbono. Los iones amonio son capaces de neutralizar la acidez estomacal, pero además generan daño en las células epiteliales estomacales produciendo necrosis y favoreciendo patologías gástricas diversas. Otras enzimas y citotoxinas producidas por *Helicobacter pylori* como VacA y CagA están igualmente asociadas al daño de la mucosa gástrica y al potencial oncogénico de este microorganismo (Kusters J.G., *et al.* Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19 (3): 449-490).

El tratamiento erradicador actual de la infección por *Helicobacter pylori* consiste en la combinación de al menos dos antibióticos, asociados a un inhibidor de la bomba de protones (IBP). La pauta más utilizada actualmente y la aceptada como de “primera línea” por el Colegio Americano de Gastroenterología y el último consenso de Maastricht consiste en la administración de Amoxicilina (1 g cada 12 horas) junto a Claritromicina (500 mg cada 12 horas) y un IBP a dosis estándar cada 12 horas, o sustituyendo Amoxicilina por Metronidazol (400 mg cada 12 horas). Este tratamiento se conoce como la “triple terapia” y requiere habitualmente de 10 a 14 días, alcanzando tasas de erradicación de un 70-85%. Sin embargo, en los últimos años esta terapia de primera línea ha disminuido significativamente sus tasas de erradicación, hasta niveles tan bajos como el 50% de los casos tratados. La causa fundamental de esta pérdida de eficacia radica en el creciente desarrollo de resistencia antimicrobiana por parte del microorganismo (Yang J.C., *et al.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. World J Gastroenterol 2014; 20 (18): 5283-5293; y Safavi M., *et al.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current and future insights. World J Clin Cases 2016; 4 (1): 5-19).

En *Helicobacter pylori*, la proteína HsrA constituye un regulador de respuesta que actúa como activador de la transcripción. HsrA regula la expresión de un gran número de genes y operones implicados en una variedad de procesos fisiológicos esenciales del microorganismo, sincronizando las funciones metabólicas y la virulencia con la disponibilidad de nutrientes, la división celular y la homeostasis redox. HsrA es una proteína esencial para la viabilidad de *Helicobacter pylori*, la delección génica o la inhibición de la actividad biológica de la proteína implican la muerte celular. HsrA es una proteína de ~25 kDa, con dos dominios estructurales y funcionales definidos: un dominio N-terminal con función regulatoria y un dominio C-terminal de unión al DNA, ambos dominios están conectados por una corta secuencia de aminoácidos flexible sin

estructura secundaria definida. La proteína dimeriza a través de su dominio N-terminal formando un dímero estable tanto *in vitro* como *in vivo*. El regulador reconoce y se une a los promotores de sus genes diana cubriendo una región de unos 30 pb cercana pero no solapante al elemento -10 del promotor. La unión del regulador a sus  
5 promotores diana pudiera favorecer el contacto de la RNA polimerasa con el DNA e influir positivamente en el reclutamiento de la enzima, ejerciendo un papel activador de la transcripción. La proteína HsrA ha sido clonada y caracterizada extensivamente en el laboratorio, se conoce su estructura cristalográfica y se cuenta con ensayos relativamente sencillos para evaluar su actividad biológica y la inhibición de esta  
10 actividad por potenciales inhibidores. HsrA es una proteína típica de las epsilonbacterias y no existe contraparte o proteína de secuencia similar en humanos, lo cual minimiza el riesgo de reactividad cruzada y efectos colaterales indeseables de potenciales inhibidores de HsrA sobre la microbiota normal o sobre biomoléculas humanas (Delany I., *et al.* Growth phase-dependent regulation of target gene  
15 promoters for binding of the essential orphan response regulator HP1043. J Bacteriol 2002; 184 (17): 4800-4810; Schär J., *et al.* Phosphorylation-independent activity of atypical response regulators of *Helicobacter pylori*. J Bacteriol 2005; 187 (9): 3100-3109; Hong E., *et al.* Structure of an atypical orphan response regulator protein supports a new phosphorylation-independent regulatory mechanism. J Biol Chem  
20 2007; 282 (28): 20667- 20675; Olekhovich I.N., *et al.* Mutations to essential orphan response regulator HP1043 of *Helicobacter pylori* result in growth-stage regulatory defects. Infect Immun 2013; 81(5): 1439-49; y Olekhovich I.N., *et al.* Response to metronidazole and oxidative stress is mediated through homeostatic regulator HsrA (HP1043) in *Helicobacter pylori*. J Bacteriol 2014; 196 (4):729-39).

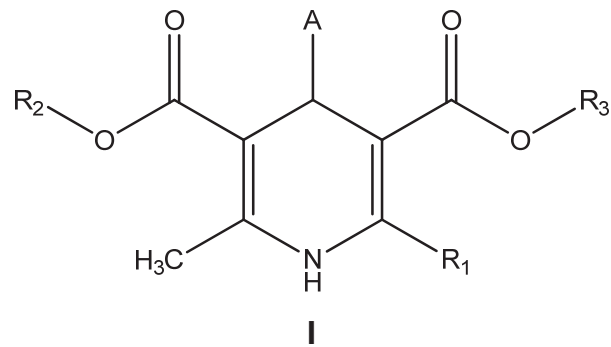
25

Por tanto, sería deseable disponer de nuevos fármacos inhibitorios frente al regulador transcripcional HsrA de *Helicobacter pylori*.

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección causada por una bacteria del género *Helicobacter* o para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una infección causada por una bacteria del género  
35 *Helicobacter*.



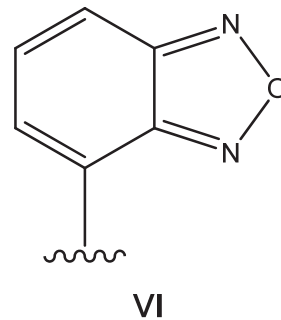
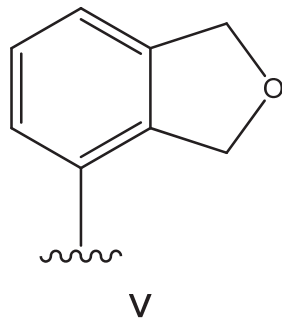
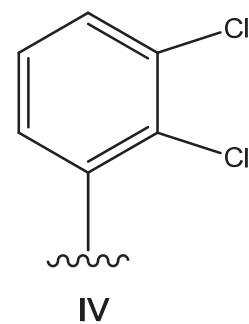
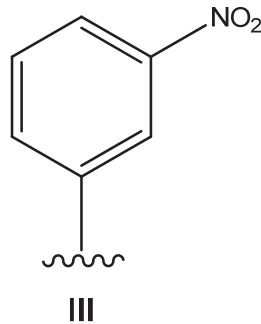
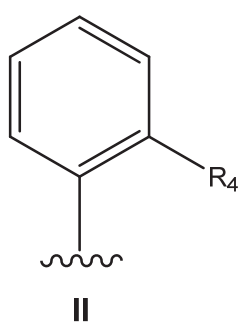
donde:

5  $R_1$  es  $C_{1-4}$  alquilo,  $-NH_2$  o  $-CN$ , donde  $C_{1-4}$  alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo  $-OCONH_2$ ,  $-OR_5$  o  $-SR_5$ ;

$R_2$  es  $C_{1-4}$  alquilo opcionalmente sustituido por un grupo  $-OR_5$  o  $-SR_5$ ;

$R_3$  es  $C_{1-4}$  alquilo o  $Cy_1$ , donde  $C_{1-4}$  alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo  $R_7$ ;

A es un grupo de fórmula **II**, **III**, **IV**, **V** o **VI**:



10

$R_4$  es  $-NO_2$ , halógeno o  $-OCF_3$ ;

$R_5$  es  $C_{1-4}$  alquilo opcionalmente sustituido por un grupo  $-NH_2$  o  $-OR_6$ ;

$R_6$  es  $C_{1-4}$  alquilo opcionalmente sustituido por un grupo  $-NH_2$ ;

15  $R_7$  es  $-OC_{1-4}$  alquilo,  $-NR_8R_9$ ,  $Cy_2$ ,  $-COC_{1-4}$  alquilo o  $C_{2-4}$  alquenilo, donde  $C_{2-4}$  alquenilo está opcionalmente sustituido por un grupo fenilo;

Cy<sub>1</sub> es un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros unido al resto de la molécula a través de un átomo de C o N disponible, que contiene 1 o 2 heteroátomos de N, donde Cy<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido por un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y donde el grupo C<sub>1-4</sub> alquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos fenilo;

5 Cy<sub>2</sub> es un fenilo o un heterociclo saturado o aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, donde Cy<sub>2</sub> se une al resto de la molécula a través de un átomo de N o C, cuando Cy<sub>2</sub> es un heterociclo saturado puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de piperidina formando un anillo espiránico, y donde Cy<sub>2</sub> está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sub>10</sub>;

10 R<sub>8</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo;

R<sub>9</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos fenilo, y donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno;

cada R<sub>10</sub> independientemente es vinilo, fenilo o Cy<sub>3</sub>, donde el grupo fenilo está sustituido por un grupo R<sub>11</sub>;

15 R<sub>11</sub> es halógeno; y

Cy<sub>3</sub> es un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos de N, que se une al resto de la molécula a través de un átomo de N o C disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, donde el grupo C<sub>1-4</sub> alquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos fenilo.

20

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde la bacteria del género *Helicobacter* es de la especie *Helicobacter pylori*.

25 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde R<sub>1</sub> es metilo, isopropilo, -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>SR<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> o -CN.

30 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde R<sub>1</sub> es metilo, isopropilo, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O R<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> o -CN.

35 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde R<sub>1</sub> es metilo,

isopropilo,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$  o  $-\text{CN}$ .

5 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde  $R_1$  es  $\text{C}_{1-4}$  alquilo, y preferiblemente donde  $R_1$  es metilo.

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde  $R_2$  es  $\text{C}_{1-4}$  alquilo.

10 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde  $R_2$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *tert*-butilo, preferiblemente donde  $R_2$  es metilo, etilo o isopropilo, y más preferiblemente donde  $R_2$  es metilo.

15 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde  $R_3$  es  $\text{C}_{1-4}$  alquilo opcionalmente sustituido por un grupo  $R_7$ .

20 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde  $R_4$  es  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Cl}$  o  $-\text{OCF}_3$ , y preferiblemente  $-\text{NO}_2$  o  $-\text{Cl}$ .

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde A es un grupo de fórmula II o III.

25 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde  $R_7$  es  $-\text{OC}_{1-4}$  alquilo,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $\text{Cy}_2$  o  $-\text{COC}_{1-4}$  alquilo.

30 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde  $R_8$  es metilo.

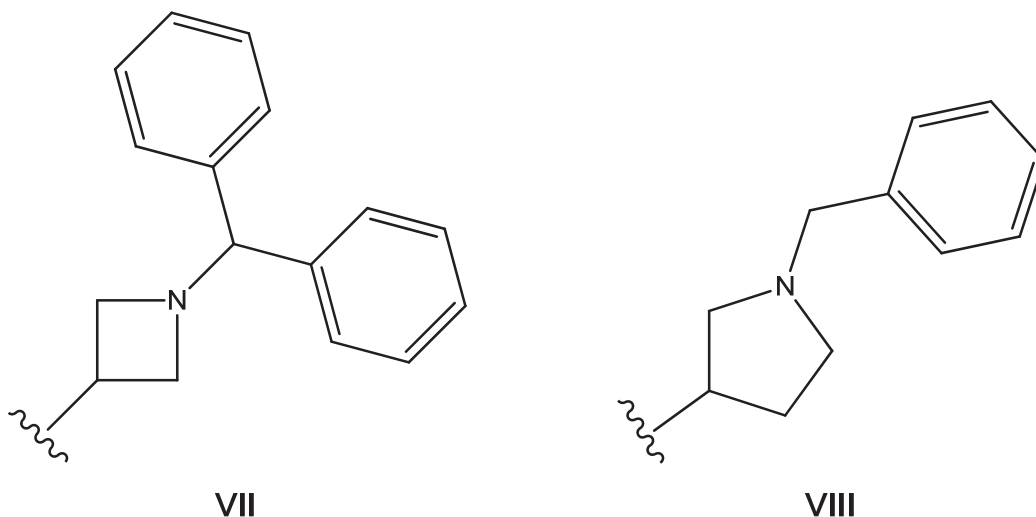
En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde  $R_9$  es  $\text{C}_{1-4}$  alquilo sustituido por uno o dos grupos fenilo, y donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno.

35 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso

definido anteriormente, donde R<sub>9</sub> es -CH<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(Ph)(4-F-Ph).

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde Cy<sub>1</sub> es un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros, preferiblemente de 4 o 5 miembros, unido al resto de la molécula a través de un átomo de C disponible, que contiene 1 heteroátomo de N, donde Cy<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido por un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y donde el grupo C<sub>1-4</sub> alquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos fenilo.

10 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde Cy<sub>1</sub> es un grupo de fórmula VII o VIII:



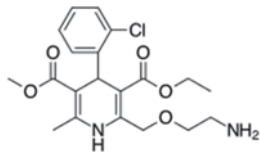
En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde Cy<sub>2</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sub>10</sub>.

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde R<sub>11</sub> es F o Cl, y preferiblemente Cl.

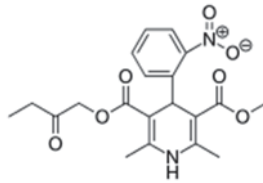
20 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde Cy<sub>3</sub> es 1-vinilpiperazina o pirrolidina.

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:

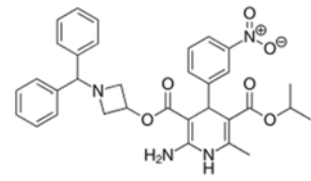




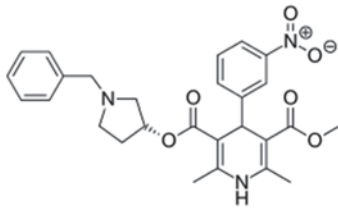
Amlodipino,



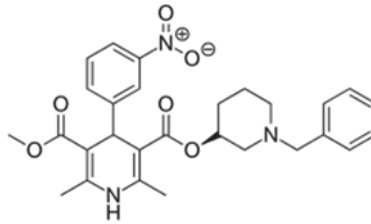
Arandipino,



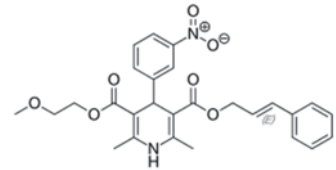
Azelnidipino,



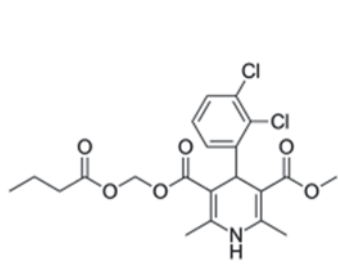
Barnidipino,



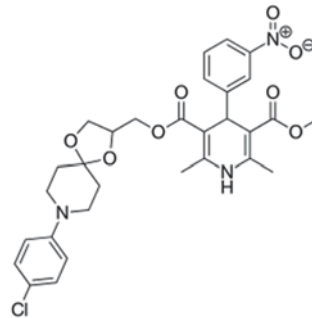
Benidipino,



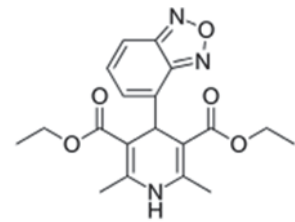
Cilnidipino,



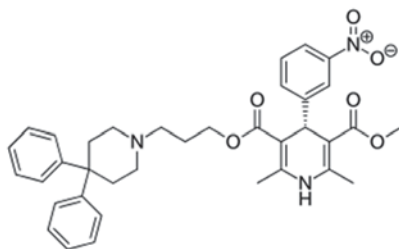
Clevidipino,



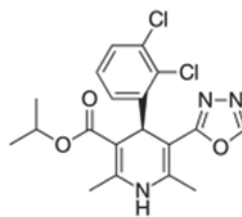
Cronidipino,



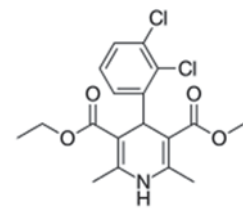
Darodipino,



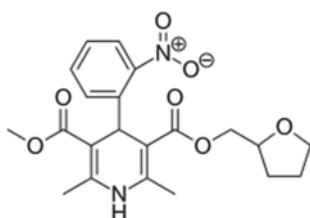
Dexniguldipino,



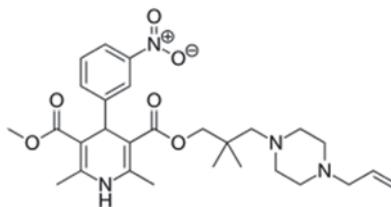
Elnadipino,



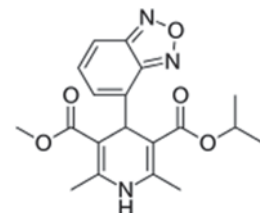
Felodipino,



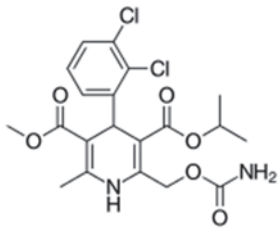
Furnidipino,



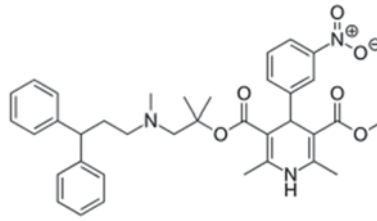
Iganidipino,



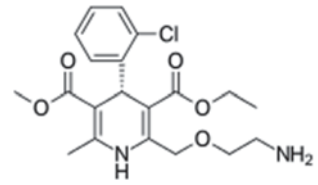
Isradipino,



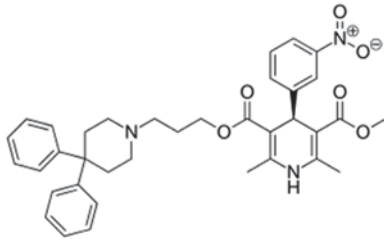
Lemildipino,



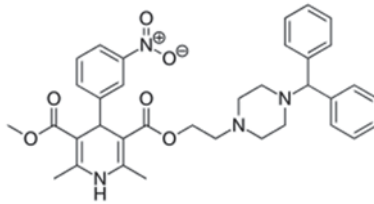
Lercanidipino,



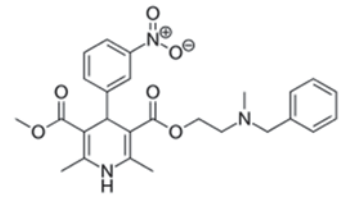
Levamlodipino,



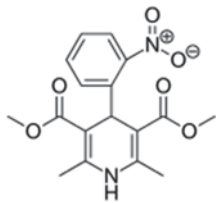
Levniguldipino,



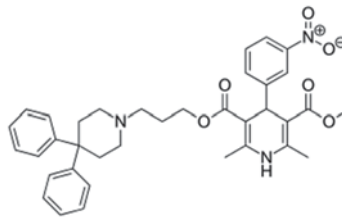
Manidipino,



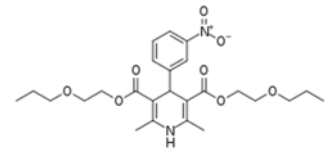
Nicardipino,



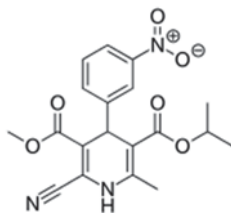
Nifedipino,



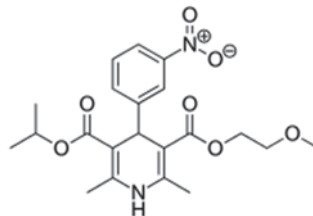
Niguldipino,



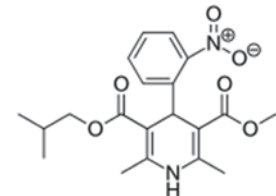
Niludipino,



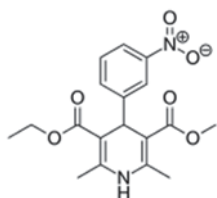
Nilvadipino,



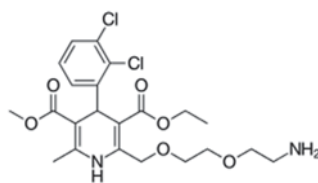
Nimodipino,



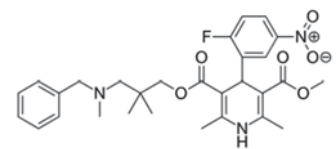
Nisoldipino,



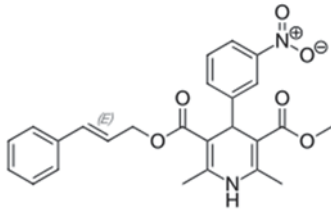
Nitrendipino,



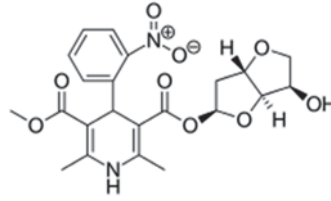
Olradipino,



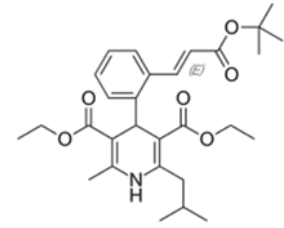
Palonidipino,



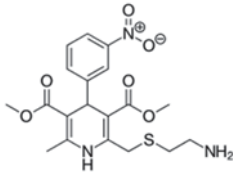
Pranidipino,



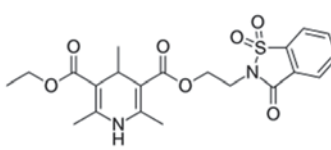
Sornidipino,



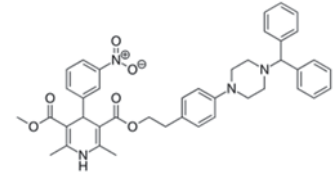
Teludipino,



Tiamdipino,

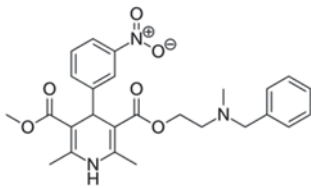


Trombodipino, y

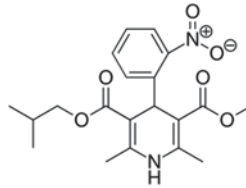


Vatanidipino.

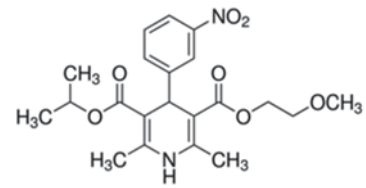
En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:



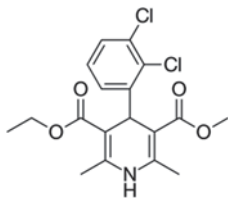
Nicardipino,



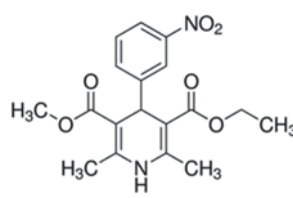
Nisoldipino,



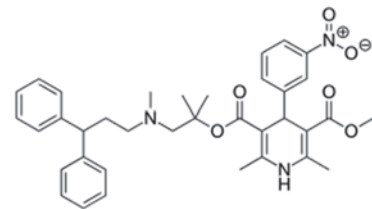
Nimodipino,



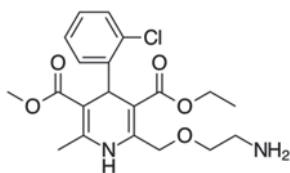
Felodipino,



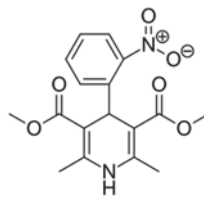
Nitrendipino,



Lercanidipino,

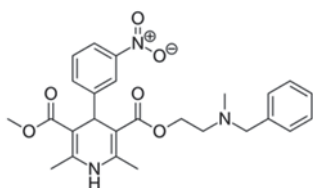


Amlodipino, y

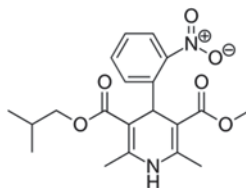


Nifedipino.

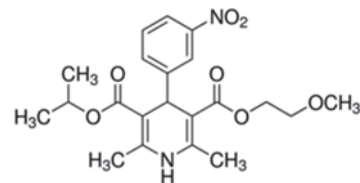
5 En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:



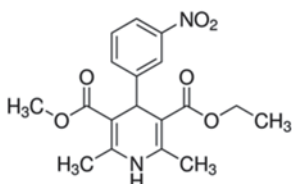
Nicardipino,



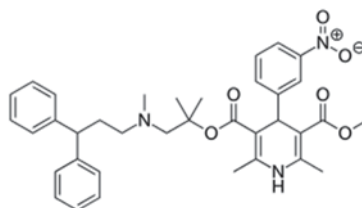
Nisoldipino,



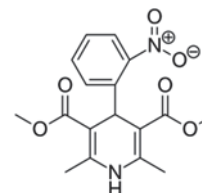
Nimodipino,



Nitrendipino,



Lercanidipino, y



Nifedipino.

En otra realización la invención se refiere al compuesto de fórmula I según el uso definido anteriormente, donde la enfermedad causada por una infección es una patología gastrointestinal, y preferiblemente donde la patología gastrointestinal se selecciona de gastritis aguda, gastritis crónica, duodenitis, dispepsia funcional, úlcera gástrica, úlcera duodenal, adenocarcinoma gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT).

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quien tome dicha composición.

Así, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I definido anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección causada por una bacteria del género *Helicobacter* o para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una infección causada por una bacteria del género *Helicobacter*, y preferiblemente donde la bacteria del género *Helicobacter* es de la especie *Helicobacter pylori*.

En otra realización la invención se refiere a la composición farmacéutica definida

anteriormente, donde la enfermedad causada por una infección es una patología gastrointestinal, y preferiblemente donde la patología gastrointestinal se selecciona de gastritis aguda, gastritis crónica, duodenitis, dispepsia funcional, úlcera gástrica, úlcera duodenal, adenocarcinoma gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT).

En las definiciones anteriores, el término C<sub>1-4</sub> alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de C e incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *tert*-butilo.

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible.

A lo largo de la presente descripción, el término "tratamiento" se refiere a eliminar, erradicar, erradicar totalmente, reducir o disminuir la causa o efectos de una enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir del grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir (ya sea total o parcial). Ejemplos incluyen entre otros, "erradicar la infección", "erradicación total del microorganismo" y "disminución de la colonización del microorganismo".

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "prevención" se refiere a prevenir la aparición de la enfermedad que se presente en un paciente que está predispuesto o tiene factores de riesgo, pero que todavía no presenta síntomas de la enfermedad. Prevención también incluye prevenir la reaparición de una enfermedad en un sujeto que previamente ha padecido dicha enfermedad.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y podrían por tanto formar sales con ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Algunos compuestos de la presente invención podrían contener uno o más protones ácidos y por tanto podrían formar también sales con bases.

No hay limitación en el tipo de sal que se puede utilizar, con la condición de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Se entiende por sales farmacéuticamente aceptables aquellas sales que, a criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos u otros mamíferos sin provocar una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica o similar. Las sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden diferir en ciertas propiedades físicas, pero son equivalentes a efectos de la invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula I quedan incluidas dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o desde los que se hacen precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como solvatos. Tal como se utiliza aquí, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Ejemplos de disolventes incluyen los disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la invención (o sus sales), incluyendo hidratos, quedan incluidos dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas físicas, es decir en forma amorfa y formas cristalinas. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar de más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden diferenciar por varias propiedades físicas bien conocidas por los entendidos en la materia como por ejemplo sus difractogramas de rayos X, puntos de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula I, incluyendo todas sus formas polimórficas ("polimorfos"), quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

35

Algunos compuestos de la presente invención podrían existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas  
5 convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como sus mezclas (por ejemplo  
10 mezclas racémicas o mezclas de diastereoisómeros), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido,  
15 dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo oral, parenteral, nasal, ocular, rectal, y tópica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus  
20 variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Las siguientes figuras y ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

25

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Fig. 1. Inhibición de la actividad de unión al ADN de HsrA por compuestos de fórmula I. (A)** Bajo condiciones *in vitro* apropiadas, según se ha descrito en el  
30 procedimiento, la proteína HsrA recombinante reconoce y se une específicamente a las secuencias de ADN de sus promotores diana. La unión de la proteína al ADN diana determina la formación de un complejo ADN-proteína estable, con un tamaño molecular superior al del ADN libre, experimentando un retardo en la movilidad electroforética. La unión específica del HsrA a su promotor diana *PporGDAB* y la  
35 formación de un complejo HsrA-ADN detectable por la técnica de EMSA es

directamente proporcional a la concentración de la proteína recombinante y no logra ser inhibido por la presencia de un fragmento de ADN competidor inespecífico. El ADN diana libre va desapareciendo en presencia de concentraciones crecientes de la proteína recombinante para formar un complejo estable ADN-proteína de mayor peso molecular. Sin embargo, la concentración de ADN competidor se mantiene inalterable, dado que la proteína no reconoce ni se une a esta secuencia inespecífica. **(B)** Compuestos de fórmula I inhiben la unión de la proteína HsrA recombinante a sus promotores diana, evitando la formación de complejos HsrA-ADN. La capacidad de inhibición de los compuestos de fórmula I sobre la actividad de HsrA es directamente proporcional a la concentración del inhibidor. Según se aprecia en la figura 1B, compuestos de fórmula I logran inhibir totalmente la actividad de la proteína HsrA recombinante.

## EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

### Procedimiento

#### **Clonaje del gen del regulador de respuesta HsrA**

El ADN genómico de *Helicobacter pylori* cepa 26695 (ATCC 700392) se purificó mediante el método de fenol-cloroformo. La biomasa obtenida a partir de 100 mL de cultivo de *Helicobacter pylori* 26695 en caldo infusión cerebro corazón (BHI) suplementado con 4% de suero fetal bovino (SFB) durante 48 h en condiciones microaeróbicas fue resuspendida en 400 µL de tampón 10 mM Tris-Cl (pH 8) y 1 mM EDTA. A esta suspensión celular se adicionó 1% SDS y 10 µL de proteinasa K (10 mg/mL) y se incubó durante 1 h a 55°C. Al cabo de este tiempo, la muestra se lavó con 1 volumen (mismo volumen de la muestra) de fenol, luego con 1 volumen de fenol-cloroformo (1:1) y finalmente se realizaron dos lavados con 1 volumen de cloroformo. El DNA genómico se precipitó toda la noche a -20°C con 2 volúmenes de etanol absoluto frío y 0,1 volumen de 3M acetato de sodio (pH 5,2), el precipitado se lavó con etanol 70% y finalmente se resuspendió en tampón 10 mM Tris-Cl (pH 8) y 1 mM EDTA.

35



La secuencia completa del gen *hsrA* (*hp1043*) se amplificó por PCR a partir del ADN genómico purificado de la cepa 26695 (ATCC 700392) de *Helicobacter pylori* empleando los cebadores 5'-GGAATTCCATATGCGCGTTCTACTGATTG-3' (SEQ ID NO: 1) y 5'-CCCAAGCTTTTACTCTTCACACGCCGG-3' (SEQ ID NO: 2) y la enzima *Pfu* DNA polimerasa de alta fidelidad (Agilent). El producto de PCR resultante fue digerido con las enzimas de restricción *NdeI* y *HindIII* y clonado entre los mismos sitios de restricción del vector de expresión pET-28a (Novagen). El vector final fue parcialmente secuenciado para comprobar la integridad del gen.

#### 10 **Expresión y purificación de HsrA recombinante**

Se transformaron células competentes de *E. coli* BL21 (DE3) con el vector pET-28a conteniendo el gen *hsrA* de *Helicobacter pylori* ATCC 700392. Este vector permite expresar la proteína recombinante como una proteína de fusión a un péptido de 6 residuos de histidinas en su extremo N-terminal. Las células de *E. coli* transformadas fueron cultivadas en medio Luria-Bertani (LB) suplementado con 50 µg/mL de kanamicina bajo condiciones de agitación vigorosa y 37°C hasta alcanzar una densidad óptica de 0,8 medida a una longitud de onda de 600 nm. La expresión de la proteína HsrA recombinante se indujo mediante la adición al medio de cultivo de 1 mM de IPTG, tras lo cual las células se dejaron crecer bajo las mismas condiciones de temperatura y agitación durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, el cultivo se centrifugó a 8,000 rpm durante 10 min a 4°C y la biomasa celular obtenida fue lavada con PBS pH 7,4 frío.

La proteína HsrA recombinante es expresada en forma soluble en el citoplasma de *E. coli* BL21 (DE3). Para la purificación proteica, las células fueron resuspendidas en tampón 50 mM Tris-Cl (pH 8), con 500 mM NaCl, 10 mM imidazol y 1 mM PMSF. La ruptura celular se realizó mediante 10 ciclos ultrasónicos de 45 segundos en baño de hielo, con descansos de 30 segundos entre cada ciclo. Los detritos celulares se eliminaron mediante centrifugación a 18,000 rpm durante 20 min a 4°C. La proteína recombinante con cola de histidinas contenida en el sobrenadante fue purificada mediante cromatografía de afinidad a metales inmovilizados (IMAC) empleando la matriz Chelating Sepharose Fast Flow (GE Healthcare) cargada con iones Ni<sup>2+</sup>, previamente equilibrada con el tampón empleado en la lisis celular. La proteína recombinante unida a la matriz fue eluida empleando un gradiente de imidazol (0,01 a 1 M) y dializada frente al tampón 50 mM Tris-HCl (pH 8), 300 mM NaCl y 10% glicerol.

La concentración de proteína fue determinada mediante el kit comercial BCA™ Protein Assay (Thermo Fisher Scientific). La cola de poli-histidinas fue eliminada del extremo N-terminal de HsrA recombinante mediante tratamiento con trombina (GE Healthcare), empleando 10 U de enzima por cada miligramo de proteína recombinante. Tras la  
5 restricción enzimática, la proteína HsrA recombinante fue obtenida en el volumen muerto de un segundo paso de purificación mediante IMAC-Ni<sup>2+</sup>. La proteína así purificada fue conservada a -20°C.

### **Actividad biológica y ensayos de inhibición**

10 La proteína HsrA es un regulador de respuesta con actividad de unión al ADN, que actúa como regulador transcripcional. La actividad biológica de esta proteína se determina mediante el ensayo del cambio de movilidad electroforética (EMSA). En este ensayo, el regulador transcripcional se pone en contacto con un fragmento de ADN correspondiente a la región promotora de sus genes diana. Si la proteína es  
15 activa, se unirá de forma específica a sus promotores diana y formará un complejo proteína-ADN que experimentará un retardo en la movilidad electroforética respecto al DNA libre, dado el mayor tamaño molecular del complejo. Como región promotora diana de HsrA se amplificó por PCR una secuencia de 288 pb correspondiente al promotor del operón *porGDAB* a partir del ADN genómico de *Helicobacter pylori* ATCC  
20 700392 empleando como cebadores 5'-CCCCACACTTGCCCCATACAGAC-3' (SEQ ID NO: 3) y 5'-GCATGCCATCTAATTTGAAACATGG-3' (SEQ ID NO: 4). El promotor sintetizado fue purificado mediante el kit comercial illustra™ GFX PCR DNA and Gel Band Purification kit (GE Healthcare) y su concentración fue cuantificada mediante espectrofotómetro NanoVue Plus (GE Healthcare). Para los ensayos de actividad  
25 biológica de la proteína HsrA recombinante recién purificada, se mezclaron concentraciones crecientes de la proteína, desde 2 hasta 7 µM, con 120 ng de ADN en tampón 10 mM bis-Tris (pH 7,5), 40 mM KCl, 100 µg/mL BSA, 1 mM DTT y 5% (v/v) de glicerol, en un volumen final de mezcla de reacción de 20 µL. Como ADN competidor inespecífico se adicionó a todas las mezclas 120 ng de un fragmento de 121 pb  
30 correspondiente a una porción de la secuencia codificadora del gen *pkn22* (*alr2502*) de la cianobacteria *Anabaena* sp. PCC 7120. La mezcla de proteína y ADN se incubó a 25°C durante 30 minutos y posteriormente se separa mediante electroforesis no desnaturalizante en gel de poliacrilamida 6% empleando el tampón 25 mM Tris y 190 mM glicina para la cámara electroforética. Los geles de poliacrilamida fueron teñidos  
35 con el colorante SYBR® Safe DNA gel stain (Invitrogen) y procesados con Gel Doc

2000 Image Analyzer (Bio-Rad).

Para los ensayos de inhibición de la actividad biológica, 6  $\mu$ M de la proteína HsrA recombinante se mezclaron con 2; 1; 0,5 y 0,1 mM del compuesto de fórmula I descrito en la presente invención. Dado que los compuestos analizados se encontraban disueltos al 100% en DMSO, se incluyó como control negativo de inhibición la proteína en presencia de la misma cantidad de DMSO, en sustitución de los compuestos. La mezcla de proteína e inhibidor en tampón 10 mM bis-Tris (pH 7,5), 40 mM KCl, 100  $\mu$ g/mL BSA, 1 mM DTT y 5% (v/v) de glicerol se incubó durante 10 min a 25°C. Transcurrido este tiempo se adicionó a cada mezcla 120 ng de promotor diana (*porGDAB*) y 120 ng de ADN competidor (*pkn22*). El resto del procedimiento se llevó a cabo en las mismas condiciones del ensayo de actividad anteriormente descrito. Cada ensayo se realizó por triplicado y se analizó la actividad inhibitoria de al menos 6 compuestos diferentes con fórmula I descrita en la presente invención.

15

#### **Actividad antibacteriana frente a *Helicobacter pylori* de inhibidores de HsrA**

La actividad antibacteriana de 6 compuestos inhibitorios de fórmula I de la presente invención fue testada frente a dos cepas diferentes de *Helicobacter pylori*, la cepa ATCC 700392 y la cepa resistente a claritromicina ATCC 700684. Ambas cepas fueron cultivadas en agar sangre (base) N° 2 (OXOID) suplementado con 8% de sangre de caballo desfribinada (OXOID) en atmósfera microaeróbica húmeda (85% N<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>) a 37°C. Se determinó la concentración mínima inhibitoria (MIC) de cada compuesto mediante el método de microdilución empleando placas de poliestireno de 96 pocillos con fondo plano. Para los ensayos, las bacterias fueron subcultivadas en caldo infusión cerebro corazón (BHI) suplementado con 4% de suero fetal bovino (SFB) durante 48 h en condiciones microaeróbicas. Al cabo de este tiempo, los cultivos fueron diluidos con caldo BHI + 4% SFB hasta una densidad óptica de 0,01 medida a una longitud de onda de 600 nm. Para el ensayo de microdilución en placas, 100  $\mu$ L de los cultivos bacterianos así ajustados fueron dispensados en cada uno de los pocillos de la placa, excepto la primera columna de la placa, que recibió 200  $\mu$ L de suspensión bacteriana con 5  $\mu$ L del compuesto inhibitorio de fórmula I, a una concentración de 10,24 mg/mL en 100% DMSO. Cada uno de los compuestos de fórmula I ensayados fue adicionado al primer pocillo de cada fila de la placa. Se realizaron diluciones dobles seriadas de cada compuesto, evaluando la actividad antibacteriana de un rango de concentraciones entre 256 y 0,125  $\mu$ g/mL de cada uno

de los compuestos. En todas las placas se incorporaron controles de crecimiento positivo y negativo con caldo BHI + 4% SFB sin la presencia de inhibidores, inoculado y no inoculado con las bacterias. Se incorporaron además controles con DMSO y claritromicina. Todas las placas fueron incubadas bajo condiciones microaeróbicas a 5 37°C y examinadas visualmente tras 48 h de incubación. El valor MIC de cada compuesto se definió como la mínima concentración del compuesto que inhibió completamente el crecimiento visible de la bacteria tras 48 h.

Se determinó además la concentración mínima bactericida (MBC) de cada uno de los 10 6 compuestos de fórmula I de la presente invención. Una vez culminado en el ensayo de MIC, se extrajeron alícuotas de 10 µL de dos diluciones anteriores y dos posteriores al valor MIC y se sembraron en agar sangre (base) N° 2 (OXOID) suplementado con 8% de sangre de caballo desfribinada (OXOID) en atmósfera microaeróbica húmeda (85% N<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>). Las placas de agar se incubaron a 15 37°C durante 48 h. El valor MBC de cada compuesto se definió como la mínima concentración del compuesto que impidió el crecimiento de ≥99,9% de las células de *Helicobacter pylori* subcultivadas sobre este medio libre de inhibidores. Cada experimento se realizó por triplicado, dos veces, para confirmar los resultados.

## 20 **Energética de unión de los inhibidores a HsrA**

La unión específica de 6 compuestos inhibitorios de fórmula I de la presente invención al regulador de respuesta esencial HsrA de *Helicobacter pylori* fue confirmada mediante calorimetría de titulación isoterma (ITC). Esta técnica no sólo mide la afinidad de cada compuesto por la proteína diana, sino que determina la contribución 25 de las componentes entálpica y entrópica, así como la estequiometría de la unión.

Los experimentos de unión se llevaron a cabo en el microcalorímetro de alta sensibilidad MicroCal Auto-iTC200 (Malvern Instruments). Una solución de 20 mM de HsrA en tampón 50 mM Tris-Cl (pH 8), 150 mM NaCl, 10% glicerol y 1% DMSO 30 ubicada en la celda de medida, fue titulada con una solución de 200 µM del correspondiente compuesto inhibitorio disuelto en el mismo tampón anterior, ubicado en la jeringa de inyección.

**Resultados****a) Inhibición de la actividad de HsrA**

Los compuestos de fórmula I inhiben la función biológica de la proteína esencial HsrA de *Helicobacter pylori*. La proteína HsrA es un regulador de respuesta con actividad de unión al ADN. Esta proteína actúa en la célula como regulador transcripcional, se une específicamente a la región promotora de genes diana y regula la transcripción de estos genes. Se demuestra que los compuestos de fórmula I inhiben la unión de HsrA a sus promotores diana, según se demuestra en la figura 1.

**b) Actividad antimicrobiana de inhibidores de HsrA sobre *Helicobacter pylori***

El empleo de HsrA como diana terapéutica puede resultar efectivo para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por *Helicobacter pylori* y patologías asociadas, dado que inhibidores de la actividad biológica de esta proteína demuestran una elevada actividad bactericida sobre cepas de este patógeno. La proteína HsrA es esencial para la viabilidad del microorganismo, por lo que la inhibición de su actividad biológica conlleva a la muerte del patógeno y potencialmente a la erradicación de la infección. En la tabla 1 se describen los valores de concentración mínima bactericida (MBC) de varios compuestos de fórmula I frente a dos cepas de *Helicobacter pylori*.

**Tabla 1. Actividad bactericida de compuestos de fórmula I sobre *Helicobacter pylori***

Compuesto	MBC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	ATCC 700392	ATCC 700684
Nicardipino	8	8
Nisoldipino	4	4
Nimodipino	8	4
Lercanidipino	8	8
Nifedipino	8	8
Nitrendipino	8	8

**c) Afinidad y estequiometría de unión entre compuestos de fórmula I y HsrA**

La unión específica de los compuestos de fórmula I a la proteína HsrA fue confirmada mediante Calorimetría de Titulación Isotérmica (ITC). Como se aprecia en la tabla 2, todos los compuestos ensayados se unen a la proteína con una afinidad en el orden

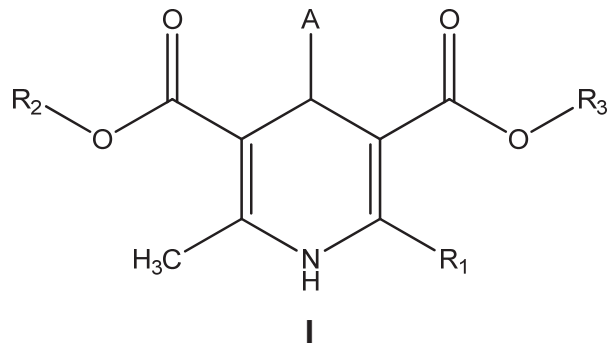
micromolar. En todos los casos, la estequiometría de unión fue de 1:1; es decir, una molécula de inhibidor por cada molécula de proteína monomérica.

**Tabla 2. Afinidad de unión HsrA/inhibidores**

Compuesto	K ( $M^{-1}$ )	$K_d$ ( $\mu M$ )	$\Delta H$ (kcal/mol)
Nicardipino	$3,4 \cdot 10^5$	3,0	-2,0
Nisoldipino	$9,5 \cdot 10^4$	11	-2,2
Nimodipino	$2,3 \cdot 10^5$	4,1	-2,1
Lercanidipino	$5,0 \cdot 10^4$	20	-4,8
Nifedipino	$6,7 \cdot 10^4$	15	-5,0
Nitrendipino	$1,1 \cdot 10^5$	9,0	-2,6

**REIVINDICACIONES**

1.- Compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección causada por una bacteria del género *Helicobacter* o para su uso en el  
 5 tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una infección causada por una bacteria del género *Helicobacter*.



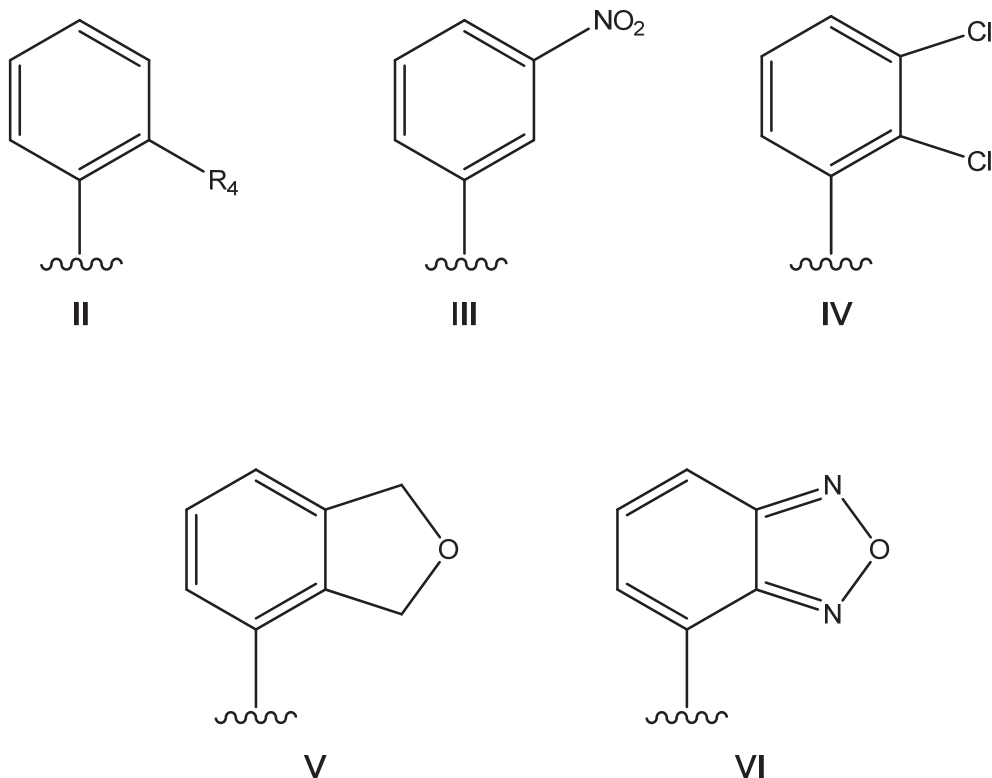
10 donde:

R<sub>1</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo, -NH<sub>2</sub> o -CN, donde C<sub>1-4</sub> alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo -CONH<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub> o -SR<sub>5</sub>;

R<sub>2</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido por un grupo -OR<sub>5</sub> o -SR<sub>5</sub>;

R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo o Cy<sub>1</sub>, donde C<sub>1-4</sub> alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo  
 15 R<sub>7</sub>;

A es un grupo de fórmula **II**, **III**, **IV**, **V** o **VI**:



R<sub>4</sub> es -NO<sub>2</sub>, halógeno o -OCF<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido por un grupo -NH<sub>2</sub> o -OR<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido por un grupo -NH<sub>2</sub>;

- 5 R<sub>7</sub> es -OC<sub>1-4</sub> alquilo, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, Cy<sub>2</sub>, -COC<sub>1-4</sub> alquilo o C<sub>2-4</sub> alquenilo, donde C<sub>2-4</sub> alquenilo está opcionalmente sustituido por un grupo fenilo;

Cy<sub>1</sub> es un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros unido al resto de la molécula a través de un átomo de C o N disponible, que contiene 1 o 2 heteroátomos de N, donde Cy<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido por un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y donde el grupo C<sub>1-4</sub>

- 10 alquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos fenilo;

Cy<sub>2</sub> es un fenilo o un heterociclo saturado o aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, donde Cy<sub>2</sub> se une al resto de la molécula a través de un átomo de N o C, cuando Cy<sub>2</sub> es un heterociclo saturado puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de piperidina formando un anillo

- 15 espiránico, y donde Cy<sub>2</sub> está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sub>10</sub>;

R<sub>8</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo;

R<sub>9</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos fenilo, y donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno;

- 20 cada R<sub>10</sub> independientemente es vinilo, fenilo o Cy<sub>3</sub>, donde el grupo fenilo está sustituido por un grupo R<sub>11</sub>;



R<sub>11</sub> es halógeno; y

Cy<sub>3</sub> es un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene 1 o 2 heterátomos de N, que se une al resto de la molécula a través de un átomo de N o C disponible y que está opcionalmente sustituido por un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, donde el grupo C<sub>1-4</sub> alquilo  
5 está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos fenilo.

2.- El compuesto de fórmula I según el uso de la reivindicación 1, donde la bacteria del género *Helicobacter* es de la especie *Helicobacter pylori*.

10 3.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R<sub>1</sub> es metilo, isopropilo, -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>SR<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> o -CN.

4.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sub>2</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo, y preferiblemente donde R<sub>2</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo,  
15 butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *tert*-butilo, preferiblemente donde R<sub>2</sub> es metilo, etilo o isopropilo, y más preferiblemente donde R<sub>2</sub> es metilo.

5.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sub>3</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo opcionalmente sustituido por un grupo R<sub>7</sub>.

20

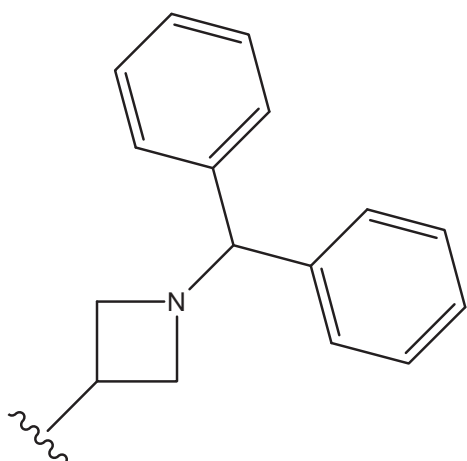
6.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R<sub>4</sub> es -NO<sub>2</sub>, -Cl o -OCF<sub>3</sub>, y preferiblemente -NO<sub>2</sub> o -Cl.

7.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde A es un grupo de fórmula II o III.  
25

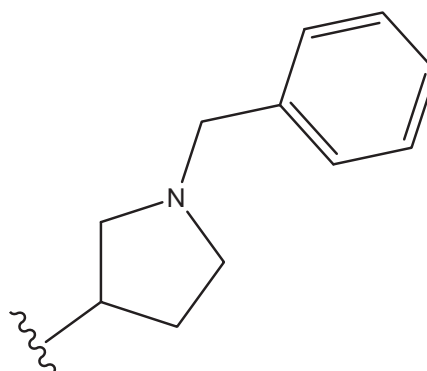
8.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sub>8</sub> es metilo.

30 9.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R<sub>9</sub> es C<sub>1-4</sub> alquilo sustituido por uno o dos grupos fenilo, y donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo halógeno.

10.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
35 9, donde Cy<sub>1</sub> es un grupo de fórmula VII o VIII:



VII

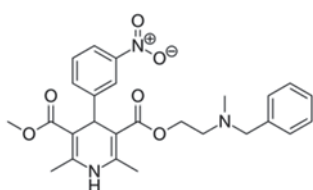


VIII

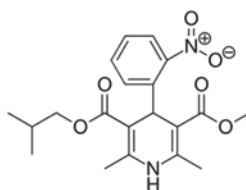
11.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde Cy<sub>2</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sub>10</sub>.

5

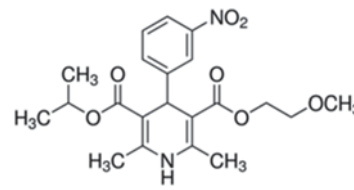
12.- El compuesto de fórmula I según el uso de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:



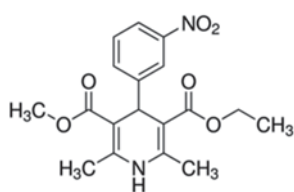
Nicardipino,



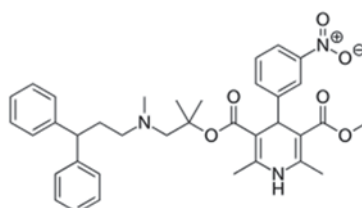
Nisoldipino,



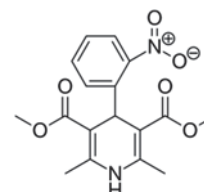
Nimodipino,



Nitrendipino,



Lercanidipino, y



Nifedipino.

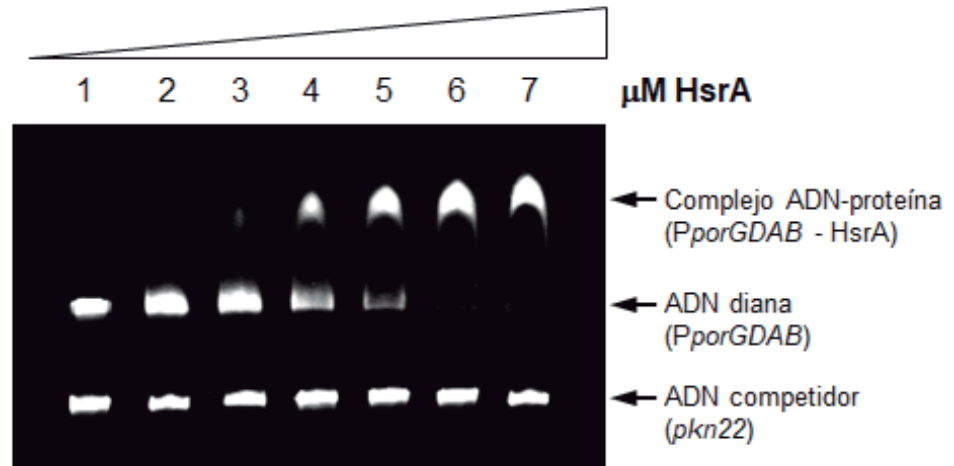
13.- El compuesto de fórmula I según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la enfermedad causada por una infección es una patología gastrointestinal.

14.- El compuesto de fórmula I según el uso de la reivindicación 13, donde la patología gastrointestinal se selecciona de gastritis aguda, gastritis crónica, duodenitis, dispepsia funcional, úlcera gástrica, úlcera duodenal, adenocarcinoma gástrico y linfoma de

tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT).

15.- Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento y/o  
5 prevención de una infección causada por una bacteria del género *Helicobacter* o para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una infección causada por una bacteria del género *Helicobacter*.

**A**



**B**

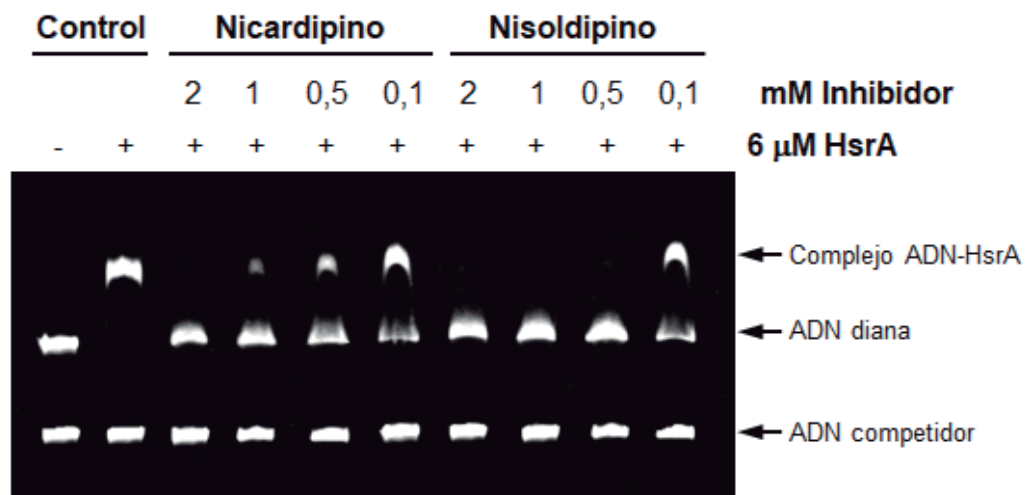


Figura 1



- ②① N.º solicitud: 201831019  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.10.2018  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	KA KUMAR et al. Amlodipine: a cardiovascular drug with powerful antimicrobial property. Acta Microbio. Polonia, 2003, Vol. 52, Páginas 285-292 [en línea] [recuperado el 06/05/2019]. Recuperado de Internet <URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743981">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743981</a> > resumen	1-15
A	K MAZUMDAR et al. Potential role of the cardiovascular non-antibiotic amlodipine in the treatment of microbial infections. International Journal of Antimicrobial Agents, 2010, Vol. 36, Páginas 295-302 resumen	1-15
A	P B YAZBEK et al. Challenges to the treatment and new perspectives for the eradication of Helicobacter pylori. Digestive Diseases and Sciences, 2015, Vol. 60, Páginas 2901-2912 [en línea] [recuperado el 06/05/2019], ISSN 1573-2568 resumen en la base de datos EMBASE (ELSEVIER), nº de acceso EMB-2015067291	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
08.05.2019

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/2

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D211/90** (2006.01)

**A61K31/4422** (2006.01)

**A61P1/04** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NCBI, EMBASE, PUBMED, CAS, ESPACENET