

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 556**

51 Int. Cl.:

<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/424</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4365</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/546</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4164</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 35/747</b>	(2015.01)
<b>A61K 38/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/064</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/395</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 15190275 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3011960**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a *clostridium difficile***

30 Prioridad:

**01.06.2010 GB 201009097**  
**27.04.2011 GB 201106981**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.01.2021**

73 Titular/es:

**SUMMIT (OXFORD) LIMITED (100.0%)**  
**136A Eastern Avenue, Milton Park, Abingdon**  
**Oxfordshire OX14 4SB, GB**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, PETER DAVID;**  
**VICKERS, RICHARD;**  
**WILSON, FRANCIS XAVIER;**  
**DORGAN, COLLIN RICHARD;**  
**SUDLOW, LAUREN JAYNE;**  
**WREN, STEPHEN PAUL y**  
**VAN WELL, RENATE**

74 Agente/Representante:

**VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester**

ES 2 803 556 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a *Clostridium difficile*

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que se usan en el tratamiento de infecciones con, y enfermedades causadas por, *Clostridium difficile*, a composiciones que contienen estos compuestos y a métodos para tratar enfermedades asociadas a *Clostridium difficile* (CDAD) que usan los compuestos.

10

Antecedentes de la invención

Fármacos antibacterianos y *Clostridium difficile*

15

El desarrollo de fármacos antibacterianos representa uno de los avances médicos más importantes del siglo XX. Las enfermedades que anteriormente no podían tratarse ahora podrían controlarse fácilmente y se consideró que muchas enfermedades se erradicarían con estos nuevos fármacos maravillosos. A pesar de estos avances significativos en el tratamiento, las enfermedades infecciosas son la tercera causa principal de mortalidad en los Estados Unidos (Clin. Infect. Dis., 2004, 38, 1279-1286) y continúan siendo uno de los problemas de salud mundiales más importantes. Las

20

tasas de resistencia aumentan dramáticamente en todas las principales bacterias patógenas y es especialmente preocupante el número creciente y la gravedad de las infecciones nosocomiales (Infectious Disease Society of America, 2004, Bad Bugs, No Drugs). La aparición de patógenos resistentes a múltiples fármacos ha hecho que muchos de los fármacos de primera línea actuales sean completamente ineficaces para controlar muchas enfermedades.

25

Un subconjunto particular de patógenos bacterianos de interés son los que se clasifican como bacterias formadoras de esporas. Las esporas bacterianas (endosporas) son estructuras latentes, no reproductivas, formadas por bacterias en respuesta al estrés ambiental. Una vez que las condiciones ambientales se vuelven favorables, las esporas germinan y las bacterias proliferan. En el caso de bacterias patógenas, la germinación en un huésped humano puede provocar enfermedades.

30

Las esporas bacterianas son extremadamente tolerantes a muchos agentes y condiciones ambientales, que incluyen la radiación, la desecación, la temperatura, la estarcación y los agentes químicos. Esta tolerancia natural a los agentes químicos permite que las esporas persistan durante muchos meses en ambientes clave como hospitales, otros centros de salud e instalaciones de producción de alimentos, donde los agentes de limpieza estándar, los germicidas y los procesos de esterilización no erradican las bacterias. En el caso de la producción de alimentos, la presencia de esporas puede tener consecuencias significativas que van desde el simple deterioro de los alimentos hasta la propagación de patógenos transmitidos por los alimentos y la intoxicación alimentaria. Más recientemente, se ha llamado la atención sobre los riesgos asociados con las esporas de *Bacillus anthracis*, el agente causal del ántrax. Las esporas pueden prepararse fácilmente como un polvo seco que puede diseminarse por numerosos métodos y usarse como agente

35

bioterrorista. El ántrax se considera el agente bioterrorista más preocupante (CDC Emerg. Infect. Dis., 2004, 5 (4), 552-555). Esto puede destacarse por los ataques postales de ántrax en los Estados Unidos en 2001. Se confirmaron 22 infecciones que dieron como resultado 5 muertes con el costo de limpieza y descontaminación después de los ataques que se estiman en \$ 1000 millones.

40

45

Las bacterias formadoras de esporas importantes son las bacterias formadoras de endosporas Gram positivas de los géneros *Bacillus* y *Clostridium*. Los ejemplos del género *Bacillus* de preocupación para la salud humana incluyen, pero no se limitan a, *B. anthracis* y *B. cereus*. *Bacillus anthracis* es de particular preocupación como agente causal del ántrax. La infección por ántrax puede ocurrir por ingestión, inhalación o contacto cutáneo con esporas de *Bacillus anthracis*, lo que da como resultado tres formas clínicas distintas. La infección cutánea representa aproximadamente el 95 % de todas las infecciones y generalmente se controla bien con el uso de antibióticos adecuados. Alrededor del 20 % de los casos no tratados de ántrax cutáneo provocarán la muerte. La infección intestinal se caracteriza por una inflamación aguda del tracto intestinal que produce náuseas, pérdida de apetito, vómitos, fiebre, dolor abdominal, vómitos de sangre y diarrea severa. El ántrax intestinal produce la muerte en del 25 % al 60 % de los casos. La forma más grave de la enfermedad es el ántrax pulmonar, que a menudo es mortal, incluso con la administración agresiva y oportuna de

50

55

antibióticos. La capacidad de dispersar fácilmente las esporas de ántrax a través del aire y sobre un área amplia para inducir el ántrax pulmonar hace que el ántrax sea el principal agente bioterrorista.

Los miembros del género *Clostridium* son anaerobios obligados, formadores de esporas y Gram positivos. Los ejemplos de especies que causan enfermedades humanas incluyen, pero no se limitan a, *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. botulinium*, *C. sordellii* y *C. difficile*. Las especies clostridiales se asocian con diversas enfermedades humanas, como el tétanos, la gangrena gaseosa, el botulismo y la colitis pseudomembranosa y pueden ser un agente causal en la intoxicación alimentaria.

60

65

De particular preocupación es la enfermedad causada por *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* causa enfermedades asociadas con *Clostridium difficile* (CDAD) y ha habido un aumento de diez veces en el número de casos en los últimos 10 años, con cepas hipervirulentas y resistentes a los fármacos que ahora se vuelven endémicas. Las cifras recientes

de HPA muestran que hubo 55 681 casos de infección por *C. difficile* en pacientes de 65 años o más en Inglaterra en 2006 (8 % más que el año anterior). Quizás lo más preocupante son los casos de CDAD sin el uso de antibióticos subyacentes que se informa ahora.

5 *Clostridium difficile* es una bacteria entérica comensal, cuyos niveles se controlan por la flora intestinal normal. Sin embargo, la bacteria es el agente causal de la enfermedad asociada a *C. difficile* (CDAD) y se ha identificado como la causa principal de la manifestación más grave de la CDAD, la colitis pseudomembranosa. La CDAD se asocia con una gama amplia de síntomas que van desde la diarrea leve hasta la colitis pseudomembranosa, el megacolon tóxico y la muerte. El factor de riesgo principal para el desarrollo de la CDAD es el uso de antibióticos que alteran la flora bacteriana entérica normal, lo que provoca un crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*. Aunque la clindamicina es el antibiótico principal que se asocia con la CDAD, la enfermedad ahora se asocia con casi todos los antibióticos, que incluye los miembros de las fluoroquinolonas, las cefalosporinas, los macrólidos, los  $\beta$ -lactámicos y muchas otras clases.

15 La CDAD es principalmente preocupante en el entorno hospitalario y especialmente preocupante entre los pacientes de edad avanzada donde las tasas de mortalidad son particularmente altas. Las tasas informadas de CDAD han aumentado dramáticamente en los últimos años con más de 55 000 casos informados en el Reino Unido en 2006 (Health Protection Agency Surveillance of Healthcare Associated Infections Report 2007).

20 Las tasas de mortalidad en los Estados Unidos han aumentado de 5,7 por millón de población en 1999 a 23,7 por millón en 2004. Las tasas de colonización de *C. difficile* en la población general son de hasta el 3 %, aunque la hospitalización aumenta dramáticamente las tasas de colonización hasta el 25 %. De particular preocupación es la aparición de nuevas cepas endémicas. Un ejemplo particularmente pertinente es la cepa hipervirulenta BI/NAP1 (también conocida como ribotipo 027) que muestra un aumento en la producción de toxinas A y B, así como la producción de toxinas binarias novedosas adicionales.

Un factor crítico asociado con las especies clostridiales son las altas tasas de esporas bacterianas presentes en los entornos hospitalarios. Recientemente se ha demostrado que muchos de los agentes de limpieza hospitalarios estándar en uso son ineficaces para erradicar las esporas clostridiales del ambiente, lo que da como resultado un control ineficaz de la enfermedad (Infect Cont. Hosp. Epidemiol., 2007, 28, 920-5). Las características de hiperesporulación de cepas como BI/NAP1 contribuyen significativamente al problema.

30 Aunque los factores de riesgo principales asociados con la CDAD son el uso subyacente de antibióticos y la edad (CMAJ, 2008, 179 (8), 767-772; J. Antimicrob. Chem., 2003, 51, 1339-1350) hay muchos otros factores asociados que incluyen, por ejemplo, el uso de inhibidores de la bomba de protones, el uso de antagonistas de los receptores H2, el uso de diuréticos, la duración de la estancia hospitalaria, el uso de tubos de alimentación, la ventilación mecánica y la comorbilidad subyacente.

40 La acidez gástrica es parte del mecanismo natural de defensa contra los patógenos que se ingieren y cualquier reducción en la acidez del estómago puede dar como resultado la colonización del tracto gastrointestinal superior normalmente estéril, lo que puede dar como resultado una alteración de la microflora entérica normal. Como tal, el uso de agentes supresores de los ácidos gástricos, como los inhibidores de la bomba de protones (PPI) y los antagonistas de los receptores de histamina H2 (H2Ra) se asocia con un mayor riesgo de colonización por *C. difficile* y posterior desarrollo de la CDAD. El uso de los PPI y los H2Ra se ha asociado previamente con otras infecciones entéricas como la diarrea del viajero, la salmonelosis y el cólera. Dial y otros informaron que el riesgo de CDAD aumenta con el uso de agentes supresores de los ácidos gástricos tanto en la comunidad (JAMA, 2005, 294(23), 2989-2995) como en entornos hospitalarios (CMAJ, 2004, 171(1), 33-38).

50 Los PPI incluyen, pero no se limitan a, omeprazol (Losec, Prilosec, Zegerid), lansoprazol (Prevacid, Zoton, Inhibitol), esomeprazol (Nexium), pantoprazol (Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan) y rabeprazol (Rabecid, Aciphex, Pariet, Rabeloc).

Los H2Ra incluyen, pero no se limitan a, cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zinetac, Zantac), famotidina, (Pepcidina, Pepcid), roxatidina (Roxit) y nizatidina (Tazac, Axid).

55 La terapia triple con los PPI o los H2Ra junto con una combinación de dos antibióticos es un tratamiento reconocido para la erradicación de las infecciones por *Helicobacter pylori* (Aliment. Pharmacol. Ther., 2001, 15(5), 613-624; Helicobacter., 2005, 10(3), 157-171). Sin embargo, hay algunos informes de que este régimen de terapia triple puede conducir a efectos secundarios de la CDAD (Am. J. Gastroenterol., 1998, 93(7), 1175-1176; J. Int. Med., 1998, 243(3), 251-253; Aliment. Pharm. Ther., 2001, 15(9), 1445-1452; Med. Sci. Monit., 2001, 7(4), 751-754). Los antibacterianos típicos que se usan para tratar las infecciones por *Helicobacter pylori* son una combinación de agentes que se seleccionan de, pero no se limitan a, metronidazol, amoxicilina, levofloxacina y claritromicina, muchos de los cuales se asocian fuertemente con el desarrollo de CDAD. Las terapias actuales son extremadamente limitadas; particularmente en vista del hecho de que casi todas las clases de antibióticos se asocian con la causa de la enfermedad. El único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la CDAD es la vancomicina, aunque el metronidazol también se usa ampliamente. El uso generalizado de la vancomicina para el tratamiento de la CDAD es preocupante debido a su

acción bacteriostática contra clostridios, su costo relativamente alto y la posible selección de cepas resistentes de *C. difficile* y otras bacterias (particularmente *Enterococcus* spp.). Un tema clave tanto con metronidazol como con vancomicina es la alta tasa de recaída, con al menos el 20 % de los pacientes que experimentan al menos un episodio recurrente. Se propone que ocurra una recaída debido a la incapacidad de erradicar las esporas de clostridium durante la terapia, lo que da como resultado un crecimiento posterior a un estado patogénico. Esta incapacidad para controlar la formación de esporas permite la contaminación continua del ambiente hospitalario. Como tal, los agentes capaces de erradicar las células vegetativas y controlar las endosporas serían de gran ventaja.

La opción de terapia primaria para el tratamiento de la CDAD es la interrupción de cualquier tratamiento antimicrobiano actual seguido del uso apropiado de vancomicina o metronidazol. Por lo general, ambos agentes se administran por vía oral, aunque el metronidazol también puede administrarse por vía intravenosa y, en casos graves, la vancomicina también puede administrarse a través de numerosas otras vías, que incluyen la intracolónica, a través del tubo gástrico nasal o como un enema de retención de vancomicina. Los agentes antibióticos adicionales que se ha informado que se usan en el tratamiento de la CDAD incluyen ácido fusídico, rifamicina y sus análogos, teicoplanina y bacitracina, aunque ninguno muestra una eficacia particular sobre la vancomicina o el metronidazol. Además de detener cualquier tratamiento antibacteriano causante, se debe evitar el uso de agentes antiperistálticos, opiáceos, o loperamida, ya que pueden reducir la eliminación de las toxinas de *C. difficile* y exacerbar la lesión del colon mediada por toxinas. Dichos agentes también pueden precipitar al íleo y causar dilatación tóxica del colon (J. Med. Microbiol., 2005, 54, 101-111; JAMA, 1993, 269, 71-5; Postgrad. Med. J., 1990, 66(777), 582).

Las terapias alternativas, que se usan como agentes estándar solos o en combinación con antibacterianos, tienen como objetivo tratar de restablecer la población nativa de microorganismos intestinales, mediante la reducción de los niveles de toxinas de *C. difficile* o la estimulación del sistema inmunitario (para revisiones, véase Antibiotic Treatment for Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Adults, Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, número 3. Artículo núm.: CD004610.; Clin. Inf. Dis., 2008, 46(S1), S32-S42; Clin. Inf. Dis., 2007, 45(S2), S122-S128; J. Med. Microbiol., 2005, 54, 101-111 y referencias en el mismo). Por lo tanto, las terapias alternativas de la CDAD incluyen la provisión de *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus acidophilus* junto con antibióticos, el trasplante fecal y en casos graves donde todas las demás opciones de terapia han fallado, la cirugía. Aunque las tasas de colectomía son bajas (hasta el 3 % de los casos) esta se asocia con tasas altas de mortalidad (hasta el 60 %).

Como tal, existe una necesidad apremiante de agentes nuevos y eficaces para tratar enfermedades asociadas con bacterias formadoras de esporas, particularmente aquellas causadas por miembros de los géneros *Clostridium* y *Bacillus* y en particular, enfermedades asociadas con la infección por *Clostridium difficile*. Esta necesidad es particularmente aguda a la luz de la naturaleza refractaria de *Clostridium difficile* a muchos antibióticos de amplio espectro (que incluyen los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y la quinolona) y la frecuencia con la que surge la resistencia (Antimicrob. Agents Chemother., 1985, 28(6): 842-844).

#### Estado de la técnica

Los documentos núms. WO2007056330, WO2003105846 y WO2002060879 describen diversos 2-amino bencimidazoles como agentes antibacterianos.

El documento núm. WO2007148093 describe varios 2-amino benzotiazoles como agentes antibacterianos.

Los documentos núms. WO2006076009, WO2004041209 y Bowser y otros (Bioorg. Med. Chem Lett., 2007, 17, 5652-5655) describen diversos compuestos de bencimidazol sustituidos útiles como antiinfecciosos que disminuyen la resistencia, la virulencia o el crecimiento de microbios. Se plantea que los compuestos no exhiben actividad antimicrobiana intrínseca *in vitro*.

El documento núm. US 5,824,698 describe diversos dibencimidazoles como antibióticos de amplio espectro, que describen actividad contra bacterias Gram negativas y Gram positivas, que incluyen *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. Sin embargo, este documento no describe actividad contra bacterias anaerobias formadoras de esporas y, en particular, no describe actividad contra ningún *Clostridium* spp. (que incluye a *C. difficile*).

El documento núm. US 2007/0112048 A1 describe diversas bi y triarilimidazolidinas y bi y triarilamidinas como antibióticos de amplio espectro, que describen actividad contra bacterias Gram negativas y Gram positivas, que incluyen a *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Clostridium* spp. Sin embargo, este documento no describe compuestos de la fórmula general (I) como se describe en la presente descripción.

Chaudhuri y otros (J. Org. Chem., 2007, 72, 1912-1923) describen varios bis-2-(piridil)-1H-bencimidazoles como agentes de unión al ADN. Este documento no menciona la posible actividad antibacteriana.

Varios 1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazoles, pero no su uso en medicina, se describen en: documento núm. US5089592; JUN YIN y otros: "Efficient Synthesis and Characterization of Novel Bibenzimidazole Oligomers and Polymers as Potential Conjugated Chelating Ligands", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 70, núm. 23, 1 de noviembre

de 2005; y NIUME, K. y otros: "Polybenzimidazoles containing anthracene photodimer", JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, POLYMER CHEMISTRY EDITION, [en línea] 1982, XP009152500.

El documento núm. WO 2004/001058 describe el uso de ciertos derivados de bencimidazol como agentes antibacterianos contra *Clostridium difficile*.

5 GUILES J y otros: "New agents for Clostridium difficile-associated disease", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDRES, GB, vol. 17, núm. 11, 1 de enero de 2008, páginas 1671-1683 y LEFFLER D A y otros: "Treatment of Clostridium difficile-Associated Disease", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, FILADELFIA, PA, vol. 136, núm. 6, 1 de mayo de 2009, páginas 1899-1912 describen varios agentes para el tratamiento de *Clostridium difficile* pero no los 1 H, 1 'H-5,5'-bibenzo[d]imidazoles de la Fórmula (I) que se reivindican en la presente.

10 El documento núm. WO2010/063996 describe ciertos 1 H, 1 'H-5,5'-bibenzo[d]imidazoles y su uso, solo o en combinación con un agente activo adicional, en el tratamiento de una CDAD tal como la colitis, la colitis pseudomembranosa, la diarrea, o una enfermedad asociada a antibióticos.

15 Resumen de la invención

Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto como se describe en las reivindicaciones adjuntas a la misma.

20 Los compuestos de la invención encuentran aplicación en la terapia o la profilaxis, por ejemplo, en el tratamiento de una infección o enfermedad bacteriana (por ejemplo, en el tratamiento de la CDAD).

25 Por lo tanto, en la presente descripción se describe un método para tratar una infección bacteriana o enfermedad bacteriana (por ejemplo, la CDAD) en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se definió anteriormente a dicho sujeto.

30 También se describe un método para matar una bacteria o inhibir, reducir o evitar el crecimiento de esta, que comprende poner en contacto dicha bacteria con un compuesto como se definió anteriormente. En dichos casos, la bacteria es preferentemente *Clostridium difficile*.

También se describen en la presente descripción combinaciones que comprenden el compuesto de la invención como se definió anteriormente con diversos agentes adyuvantes como se define a continuación.

35 Aún otros aspectos de la invención se definen en las reivindicaciones que se exponen a continuación. Definiciones y preferencias generales

40 Cuando se usa en la presente descripción y a menos que se indique específicamente lo contrario, los términos siguientes tienen los significados siguientes además de cualquier significado más amplio (o más estrecho) que los términos puedan tener en la técnica:

A menos que el contexto requiera lo contrario, en la presente descripción se interpreta que el uso del singular incluye el plural y *viceversa*. El término "un" o "una" que se usa en relación con una entidad se interpreta que se refiere a una o más de esa entidad. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se usan indistintamente en la presente descripción.

45 Como se usa en la presente descripción, el término "comprender", o variaciones de este, como "que comprende" o "que comprenden", se interpreta que indica la inclusión de cualquier entero mencionado (por ejemplo, un rasgo, elemento, característica, propiedad, etapas o limitación del método/proceso) o grupo de enteros (por ejemplo, rasgos, elementos, características, propiedades, etapas o limitaciones del método/proceso) pero no la exclusión de ningún otro entero o grupo de enteros. Por lo tanto, como se usa en la presente descripción, el término "que comprende" es inclusivo o abierto y no excluye enteros o etapas de método/proceso no mencionados, adicionales.

50 La frase "que consiste esencialmente en" se usa en la presente descripción para requerir el(los) entero(s) o etapas especificados, así como aquellos que no afectan materialmente el carácter o la función de la invención que se reivindica.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "que consiste en" se usa para indicar la presencia del entero (por ejemplo, un rasgo, elemento, característica, propiedad, etapa o limitación del método/proceso) o grupo de enteros (por ejemplo, rasgos, elementos, características, propiedades, etapas o limitaciones del método/proceso) mencionado solo.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "enfermedad" se usa para definir cualquier estado anormal que deteriore la función fisiológica y se asocie con síntomas específicos. El término se usa ampliamente para abarcar cualquier trastorno, dolencia, anormalidad, patología, enfermedad, afección o síndrome en el que la función fisiológica se deteriore independientemente de la naturaleza de la etiología (o de hecho si está establecida la base etiológica de la enfermedad). Por lo tanto, abarca afecciones derivadas de traumas, lesiones, cirugía, ablación radiológica, envenenamiento o deficiencias nutricionales.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "enfermedad bacteriana" se refiere a cualquier enfermedad que involucra (por ejemplo, es causada, exacerbada, asociada o caracterizada por la presencia de) una bacteria que reside y/o se replica en el cuerpo y/o las células de un sujeto. Por lo tanto, el término incluye enfermedades causadas o exacerbadas por toxinas bacterianas (que también pueden denominarse en la presente descripción "intoxicación bacteriana"). El término más específico "enfermedad de *Clostridium difficile*" debe interpretarse en consecuencia.

10 Como se usa en la presente descripción, el término enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) se usa para definir cualquier enfermedad que implique (por ejemplo, que esté causada, exacerbada, asociada o caracterizada por la presencia de) *Clostridium difficile* que reside y/o se replica en el cuerpo de un sujeto. Por lo tanto, el término cubre cualquier enfermedad, trastorno, patología, síntoma, estado clínico o síndrome en el que las bacterias de la especie *Clostridium difficile* actúan como agentes etiológicos o en el que se implica, detecta o involucra la infección con una o más cepas de *Clostridium difficile*. Por lo tanto, el término incluye las diversas formas de colitis, colitis pseudomembranosa, diarrea y enfermedad asociada a antibióticos.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "agente selectivo de *Clostridium difficile*" se usa en la presente descripción para definir un compuesto que exhibe actividad bacteriostática y/o bactericida contra una o más cepas de *C. difficile* pero que no exhibe actividad bacteriostática y/o bactericida contra uno o más representantes de la flora intestinal normal seleccionada de:

20 (a) *Escherichia* spp. (por ejemplo, *Escherichia coli*); (b) *Bacteroides* spp. (por ejemplo, *B. fragilis*); (c) *Fusobacterium* spp.; (d) *Eubacterium* spp. (e) *Ruminococcus* spp.; (f) *Peptococcus* spp.; (g) *Peptostreptococcus* spp.; (h) *Bifidobacterium* spp.; (i) *Lactobacillus* spp.; (j) *Enterococcus* spp. (por ejemplo, *E. faecium*); (k) especies clostridiales distintas de *C. difficile* (por ejemplo, *C. perfringens*); (l) *Enterobacter* spp.; (m) *Serratia* spp.; (n) *Klebsiella* spp.; (o) *Proteus* spp.; (p) *Pseudomonas* spp. y (q) *Veillonella* spp.

25 Los agentes de *Clostridium difficile* selectivos preferidos exhiben actividad bacteriostática y/o bactericida contra una o más cepas de *C. difficile*, pero no exhiben actividad bacteriostática y/o bactericida contra: (a) *Escherichia coli*; o (b) *B. fragilis*.

30 Por lo tanto, ciertos agentes de *Clostridium difficile* selectivos preferidos de la invención exhiben actividad bacteriostática y/o bactericida contra una o más cepas de *C. difficile*, pero no exhiben actividad bacteriostática y/o bactericida contra *B. fragilis*.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "infección bacteriana" se usa para definir una afección en la que un sujeto está infectado con una bacteria. La infección puede ser sintomática o asintomática. En el último caso, el sujeto puede identificarse como infectado sobre la base de varias pruebas, que incluyen, por ejemplo, pruebas bioquímicas, pruebas serológicas, cultivo microbiológico y/o microscopía.

40 Los términos *bacteriostático* y *bactericida* son términos de la técnica que se usan para definir la capacidad de prevenir (o reducir la tasa de) crecimiento bacteriano y mediar (directa o indirectamente) la destrucción celular de las células bacterianas, respectivamente. Los términos no son mutuamente excluyentes, y muchos agentes ejercen efectos bacteriostáticos y bactericidas (en algunos casos de manera específica a la dosis o al objetivo). En general, los agentes bactericidas producen mejores resultados terapéuticos y se prefieren.

45 Como se usa en la presente descripción, el término "antibiótico de amplio espectro" define un agente que es bactericida y/o bacteriostático para un rango de bacterias que incluyen bacterias Gram positivas y Gram negativas.

50 El "término resistente a múltiples fármacos" (MDR) como se aplica en la presente descripción a una bacteria define una bacteria que es resistente a dos o más clases de antibióticos que incluyen, pero no se limitan a, antibióticos seleccionados de penicilina, metilina, quinolona, macrólido y/o vancomicina.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que cura, mejora o disminuye los síntomas de una enfermedad o elimina (o disminuye el impacto de) su(s) causa(s) (por ejemplo, la bacteria causal). En este caso, el término se usa como sinónimo del término "terapia". Así, el tratamiento de la infección de acuerdo con la invención puede caracterizarse por la acción bacteriostática y/o bactericida (directa o indirecta) de los compuestos de la invención.

60 Además, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que previene o retrasa la aparición o progresión de una enfermedad o reduce (o erradica) su incidencia dentro de una población tratada. En este caso, el término tratamiento se usa como sinónimo del término "profilaxis".

65 El término "sujeto" (que se interpreta que incluye "individual", "animal", "paciente" o "mamífero" donde el contexto lo permita) define cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para el que se indica el tratamiento. Los sujetos mamíferos incluyen, pero no se limitan a, humanos, primates, animales domésticos, animales de granja, animales de compañía y roedores tales como ratones, ratas, hámsteres y curieles. En modalidades preferidas, el sujeto es un humano.

El término *bacteria Gram positiva* es un término de la técnica que define una clase particular de bacterias que se agrupan sobre la base de ciertas características de tinción de la pared celular.

5 El término *bacteria Gram positiva baja en G + C* es un término de la técnica que define una clase particular de subclase de bacterias relacionadas evolutivamente dentro de las Gram positivas sobre la base de la composición de las bases en el ADN. La subclase incluye *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Bacillus* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp. y *Lactobacillus* spp.

10 El término "concentración inhibitoria mínima" o "MIC" define la concentración más baja de un compuesto de prueba que se necesita para inhibir el crecimiento *in vitro* de un aislado bacteriano. Un método común para determinar la MIC de un antibiótico es preparar varios tubos que contienen diluciones en serie del compuesto de prueba que luego se inoculan con el aislado bacteriano de interés.

15 Después de la incubación a una atmósfera y temperatura apropiadas, la MIC de un antibiótico puede determinarse a partir del tubo con la concentración más baja que no muestre turbidez.

20 Como se usa en la presente descripción, el término "combinación", como se aplica a dos o más compuestos y/o agentes (también denominados en la presente descripción como los *componentes*), tiene el propósito de definir el material en el que se asocian dos o más compuestos/agentes. Los términos "combinado" y "que combina" en este contexto deben interpretarse en consecuencia.

La asociación de los dos o más compuestos/agentes en una combinación puede ser física o no física. Los ejemplos de compuestos/agentes combinados que se asocian físicamente incluyen:

- 25
- composiciones (por ejemplo, formulaciones unitarias) que comprenden los dos o más compuestos/agentes mezclados (por ejemplo, dentro de la misma dosis unitaria);
  - composiciones que comprenden material en el que los dos o más compuestos/agentes están unidos químicamente/físico-químicamente (por ejemplo, mediante entrecruzamiento, aglomeración molecular o unión a una porción de portador común);

30

  - composiciones que comprenden material en el que los dos o más compuestos/agentes están empaquetados química/físico-químicamente (por ejemplo, dispuestos sobre o dentro de vesículas lipídicas, partículas (por ejemplo, micropartículas o nanopartículas) o gotitas de emulsión);
  - kits farmacéuticos, paquetes farmacéuticos o paquetes para pacientes en los que los dos o más compuestos/agentes se empaquetan o se presentan conjuntamente (por ejemplo, como parte de un conjunto de

35

  - dosis unitarias);

Los ejemplos de compuestos/agentes combinados no asociados físicamente incluyen:

- 40
- material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la asociación extemporánea del al menos un compuesto/agente para formar una asociación física de los dos o más compuestos/agentes;
  - material (por ejemplo, una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la terapia de combinación con los dos o más compuestos/agentes;

45

  - material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes junto con instrucciones para la administración a una población de pacientes en la que el(los) otro(s) de los dos o más compuestos/agentes se administraron (se administran);
  - material que comprende al menos uno de los dos o más compuestos/agentes en una cantidad o en una forma que está adaptada específicamente para su uso en combinación con el otro(s) de los dos o más compuestos/agentes.

50 Como se usa en la presente descripción, el término "terapia de combinación" tiene el propósito de definir terapias que comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (como se definió anteriormente). Por lo tanto, las referencias a "terapia de combinación", "combinaciones" y el uso de compuestos/agentes "en combinación" en esta solicitud pueden referirse a compuestos/agentes que se administran como parte del mismo régimen de tratamiento global. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno puede

55

administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por lo tanto, se apreciará que los compuestos/agentes de la combinación pueden administrarse secuencialmente (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente, ya sea en la misma formulación farmacéutica (es decir, juntos) o en diferentes formulaciones farmacéuticas (es decir, por separado). Simultáneamente en la misma formulación es como una formulación unitaria, mientras que simultáneamente en diferentes formulaciones farmacéuticas es no unitaria. Las posologías de cada uno de los dos o más

60

compuestos/agentes en una terapia de combinación también pueden diferir con respecto a la vía de administración.

65 Como se usa en la presente descripción, el término "kit farmacéutico" define un conjunto de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica junto con medios de dosificación (por ejemplo, dispositivo de medición) y/o medios de suministro (por ejemplo, inhalador o jeringa), opcionalmente todos contenidos dentro de un embalaje externo común. En kits farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes

individuales pueden tener formulaciones unitarias o no unitarias. La(s) dosis unitaria(s) pueden estar contenidas dentro de un blíster. El kit farmacéutico puede comprender opcionalmente además instrucciones de uso.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "paquete farmacéutico" define un conjunto de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica, opcionalmente contenida dentro de un embalaje externo común. En los paquetes farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. La(s) dosis unitaria(s) pueden estar contenidas dentro de un blíster. El paquete farmacéutico puede comprender opcionalmente además instrucciones de uso.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "paquete para paciente" define un paquete, prescrito a un paciente, que contiene composiciones farmacéuticas para todo el curso del tratamiento. Los paquetes para pacientes generalmente contienen uno o más paquete(s) de blíster. Los paquetes para pacientes tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéutico divide el suministro de un producto farmacéutico de un paciente a partir de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete para el paciente, que normalmente falta en las prescripciones del paciente. Se ha demostrado que la inclusión de un prospecto mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

Las combinaciones de la invención pueden producir un efecto terapéuticamente eficaz en relación con el efecto terapéutico de los compuestos/agentes individuales cuando se administran por separado.

20 Como se usa en la presente descripción, una *cantidad eficaz* o una *cantidad terapéuticamente eficaz* de un compuesto define una cantidad que puede administrarse a un sujeto sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, pero que sea suficiente para proporcionar el efecto deseado, por ejemplo, el tratamiento o la profilaxis manifestada por una mejoría permanente o temporal en el estado del sujeto. La cantidad variará de un sujeto a otro, en dependencia de la edad y el estado general del individuo, el modo de administración y otros factores. Por lo tanto, aunque no es posible especificar una cantidad eficaz exacta, los expertos en la técnica podrán determinar una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual mediante el uso de la experimentación de rutina y los conocimientos generales. Un resultado terapéutico en este contexto incluye la erradicación o disminución de los síntomas, la reducción del dolor o la incomodidad, la supervivencia prolongada, la movilidad mejorada y otros marcadores de mejoría clínica. Un resultado terapéutico no necesita ser una cura completa.

35 Como se usa en la presente descripción, una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Típicamente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

40 El término "eficaz" incluye efectos ventajosos tales como la aditividad, la sinergia, efectos secundarios reducidos, toxicidad reducida o rendimiento o actividad mejorados. Ventajosamente, un efecto eficaz puede permitir que se administren a un paciente, dosis más bajas de cada uno de los componentes, lo que disminuye la toxicidad, mientras que produce y/o mantiene el mismo efecto terapéutico. Un efecto *sinérgico* en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos de los componentes de la combinación cuando se presentan individualmente. Un efecto *aditivo* en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que el efecto terapéutico de cualquiera de los componentes de la combinación cuando se presentan individualmente.

50 El término "compuesto auxiliar" (o "agente auxiliar") como se usa en la presente descripción tiene el propósito de definir cualquier compuesto que produzca una combinación eficaz (como se define en la presente descripción) cuando se combina con un compuesto de la invención. Por lo tanto, el compuesto auxiliar puede actuar como un complemento del compuesto de la invención, o puede contribuir de otro modo a la eficacia de la combinación (por ejemplo, tras producir un efecto sinérgico o aditivo o tras potenciar la actividad del compuesto de la invención).

55 El término "adyuvante" como se aplica al uso de los compuestos y combinaciones de la invención en la terapia o la profilaxis, define los usos en los que los materiales se administran junto con uno o más de otros fármacos, intervenciones, regímenes o tratamientos (tales como cirugía y/o irradiación). Dichas terapias adyuvantes pueden comprender la administración/aplicación simultánea, separada o secuencial de los materiales de la invención y el(los) otro(s) tratamiento(s). Por lo tanto, en algunas modalidades, el uso adyuvante de los materiales de la invención se refleja en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la invención. Por ejemplo, el uso de adyuvante puede reflejarse en una dosis unitaria específica, o en formulaciones en las que el compuesto de la invención está presente mezclado con el(los) otro(s) fármaco(s) con el(los) que se va a usar de forma adyuvante (o también asociado físicamente con el(los) otro(s) fármaco(s) dentro de una dosis unitaria única). En otras modalidades, el uso adyuvante de los compuestos o composiciones de la invención puede reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en donde el compuesto de la invención se empaqueta conjuntamente (por ejemplo, como parte de un conjunto de dosis unitarias) con el(los) otro(s) fármaco(s) con los que se va a usar de forma adyuvante. En otras modalidades más, el uso adyuvante de los compuestos de la invención puede reflejarse en el contenido de la

información y/o instrucciones empaquetadas conjuntamente con el compuesto en relación con la formulación y/o la posología.

5 El término *derivado farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención define compuestos obtenidos (u obtenibles) por derivatización química de los compuestos originales de la invención. Por lo tanto, los derivados *farmacéuticamente* aceptables son adecuados para la administración a o uso en contacto con tejidos de mamíferos sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida (es decir, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable). Los derivados preferidos son los obtenidos (u obtenibles) por alquilación, esterificación o acilación de los compuestos originales de la invención. Los derivados pueden estar activos *per se*, o pueden estar inactivos hasta que se procesen *in vivo*. En el último caso, los derivados de la invención actúan como profármacos. Los profármacos particularmente preferidos son derivados de éster que se esterifican en uno o más de los hidroxilos libres y que se activan por hidrólisis *in vivo*. Otros profármacos preferidos son compuestos unidos covalentemente que liberan el fármaco original activo de acuerdo con la fórmula general (I) después de la escisión del(los) enlace(s) covalente(s) *in vivo*.

15 Los derivados *farmacéuticamente* aceptables de la invención retienen parte o la totalidad de la actividad del compuesto original. En algunos casos, la actividad se incrementa por derivatización. La derivatización también puede aumentar otras actividades biológicas del compuesto, por ejemplo, la biodisponibilidad.

20 El término *sal farmacéuticamente aceptable como se aplica* a los compuestos de la invención define cualquier sal de adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxica del compuesto de base libre que sea adecuada para su uso en contacto con tejidos de mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y que sean proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas en la técnica. Los ejemplos son las sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico), ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico y mandélico) y ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico). Los compuestos de la invención también pueden convertirse en sales por reacción con un haluro de metal alcalino, por ejemplo, cloruro de sodio, yoduro de sodio o yoduro de litio. Preferentemente, los compuestos de la invención se convierten en sus sales por reacción con una cantidad estequiométrica de cloruro de sodio en presencia de un disolvente tal como acetona.

35 Estas sales y los compuestos de base libre pueden existir en forma hidratada o sustancialmente anhidra. También se contemplan formas cristalinas de los compuestos de la invención y en general las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención son materiales cristalinos que son solubles en agua y diversos disolventes orgánicos hidrófilos y que, en comparación con sus formas de base libre, demuestran puntos de fusión mayores y una mayor solubilidad.

40 El término *solvato farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención define cualquier forma de solvato *farmacéuticamente* aceptable de un compuesto especificado que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Los ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención en combinación con agua (hidratos), isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o acetona. También se incluyen formulaciones miscibles de mezclas de solvatos tales como un compuesto de la invención en combinación con una mezcla de acetona y etanol. En una modalidad preferida, el solvato incluye un compuesto de la invención en combinación con aproximadamente 20 % de etanol y aproximadamente 80 % de acetona. Por lo tanto, las fórmulas estructurales incluyen compuestos que tienen la estructura indicada, lo que incluye las formas hidratadas y no hidratadas.

50 El término *profármaco farmacéuticamente aceptable* tal como se aplica a los compuestos de la invención define cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que pueda convertirse en condiciones fisiológicas o por solvolisis al compuesto especificado, a una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o a un compuesto que comparta al menos algo de la actividad antibacteriana del compuesto especificado (por ejemplo, que exhiba actividad contra *Clostridium difficile*).

55 El término *metabolito farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención define un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo del compuesto especificado o la sal de este en el cuerpo.

60 Los profármacos y los metabolitos activos de los compuestos de la invención pueden identificarse mediante el uso de técnicas de rutina conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Bertolini y otros, J. Med. Chem., 1997, 40, 2011-2016).

65 El término *complejo farmacéuticamente aceptable* como se aplica a los compuestos de la invención define compuestos o composiciones en las que el compuesto de la invención forma una parte componente. Por lo tanto, los complejos de la invención incluyen derivados en los que el compuesto de la invención se asocia físicamente (por ejemplo, mediante un enlace covalente o no covalente) a otra porción o porciones. Por lo tanto, el término incluye formas multiméricas de los

compuestos de la invención. Dichos multímeros pueden generarse mediante la unión o colocación de múltiples copias de un compuesto de la invención muy cerca entre sí (por ejemplo, a través de un andamiaje o una porción portadora).

5 El término *bioisótero* (o simplemente *isótero*) es un término de la técnica que se usa para definir análogos de fármacos en los que uno o más átomos (o grupos de átomos) se sustituyen por átomos (o grupos de átomos) de  
 10 reemplazo que tienen características estéricas y/o electrónicas similares a los átomos que reemplazan. La sustitución de un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo con un átomo de flúor es un reemplazo bioisotérico que se emplea comúnmente. La sustitución de sila (intercambio C/Si) es una técnica relativamente reciente para producir isómeros.  
 Este enfoque implica el reemplazo de uno o más átomos de carbono específicos en un compuesto con silicio (para una  
 15 revisión, véase Tacke y Zilch (1986) Endeavour, New Series 10: 191-197). Los isómeros sustituidos con sila (isómeros de silicio) pueden exhibir propiedades farmacológicas mejoradas y, por ejemplo, pueden tolerarse mejor, tener una vida media más larga o exhibir una mayor potencia (véase, por ejemplo, Englebienne (2005) Med. Chem., 1(3): 215-226). De manera similar, el reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos, por ejemplo, hidrógeno por deuterio, también puede  
 20 conducir a propiedades farmacológicas mejoradas, por ejemplo, a una vida media más larga (véase, por ejemplo, Kushner y otros (1999) Can J Physiol Pharmacol. 77(2):79-88). En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los bioisómeros (y específicamente, todos los bioisómeros de silicio) de los compuestos de la invención.

20 En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos, formas racémicas y diastereoisómeros de los compuestos descritos en la presente descripción. Los expertos en la técnica apreciarán que, debido a los átomos de carbono sustituidos asimétricamente presentes en los compuestos de la invención, los compuestos pueden producirse en formas ópticamente activas y racémicas. Si un centro quiral u otra forma de centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, que  
 25 incluyen los enantiómeros y diastereoisómeros, tienen el propósito de ser cubiertos por la presente descripción. Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral (o múltiples centros quirales) pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica puede separarse mediante el uso de técnicas bien conocidas y puede usarse un enantiómero individual solo. Por lo tanto, las referencias a los compuestos de la presente invención abarcan los productos como una mezcla de diastereoisómeros, como diastereoisómeros individuales, como una mezcla de enantiómeros, así como en forma de enantiómeros individuales.

30 Por lo tanto, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos y las formas racémicas de estos de los compuestos de la invención, y a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, mediante el uso de fórmulas estructurales de guión-cuña), los compuestos que se muestran en la presente descripción tienen el propósito de abarcar todos los isómeros ópticos posibles de los compuestos así representados. En los casos donde la forma estereoquímica del compuesto es importante para la utilidad farmacéutica, la invención contempla el uso de un eutómero aislado.  
 35

En la presente descripción, el término "alquilo" define una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-hexilo. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de uno a nueve átomos de carbono. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de uno a quince átomos de carbono. Los grupos alquilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno.

45 El "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo" tiene un significado similar, excepto que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

El "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo, 2-propenilo, y 3-hexenilo.

50 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se definió anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

55 En la presente descripción, el término "alqueno" define una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a nueve átomos de carbono. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a quince átomos de carbono. Se prefiere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueno. Los ejemplos incluyen etenilo, 2-propenilo, y 3-hexenilo. Los grupos alqueno de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.  
 60

65 En la presente descripción, el término "alquino" define una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquino" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> alquino" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a nueve átomos de carbono. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alquino" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada lineal o ramificada que tiene de uno a quince átomos de carbono. Se

prefiere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquínulo. Los ejemplos incluyen etínulo, 2-propínulo, y 3-hexínulo. Los grupos alquínulo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

5 El término "heterocíclico" define un sistema de anillo de 3 a 14 miembros saturado o parcialmente saturado (excepto cuando se especifican números alternativos de átomos del anillo) similar al cicloalquilo, pero en el que al menos uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por N, O, S, SO o SO<sub>2</sub>. Los ejemplos incluyen piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano y pirrolidina.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "carbocíclico" significa un residuo mono o policíclico que contiene 3 o más átomos de carbono (por ejemplo, 3-14, 3-10 o 3-8). Los residuos de carbocíclico de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno. Se prefieren los residuos de carbocíclico mono y bicíclico. Los residuos de carbocíclico pueden estar saturados o parcialmente insaturados e incluyen sistemas bicíclicos o tricíclicos fusionados. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y también sistemas puenteados tales como norbornilo y adamantilo.

15 Se prefieren los residuos de carbocíclico saturados y se denominan "cicloalquilos" en la presente descripción y el término "cicloalquilo" se usa en la presente descripción para definir un anillo carbocíclico saturado de 3 a 14 miembros que incluye sistemas bicíclicos o tricíclicos fusionados. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y también sistemas puenteados tales como norbornilo y adamantilo. Los residuos de cicloalquilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno.

20 En la presente descripción, el término "arilo" define un grupo mono, bi o tricíclico aromático de 5-14 (por ejemplo, 5-10) miembros, de los cuales al menos un anillo es aromático. Por lo tanto, los grupos arilo bicíclicos pueden contener solo un anillo aromático. Los ejemplos de porciones aromáticas son benceno, naftaleno, imidazol y piridina. El término también incluye sistemas bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más de los anillos tienen carácter aromático. El indano es un ejemplo de este tipo de sistema.

25 Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo" son porciones de arilo como se definieron anteriormente que contienen heteroátomos (por ejemplo, nitrógeno, azufre y/u oxígeno). El término también incluye sistemas en los que un anillo que tiene carácter aromático se fusiona con un anillo saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos incluyen sistemas de anillo de piridina, pirimidina, furano, tiofeno, indol, isoindol, indolina, benzofurano, bencimidazol, bencimidazolina, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, quinazolina, tiazol, benzotiazol, benzoxazol, indazol e imidazol. A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" debe interpretarse que incluye grupos de heteroarilo como se definió anteriormente.

30 Los grupos de arilo y heteroarilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

35 En la presente descripción, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

40 En las fórmulas generales de la presente invención (y en particular en la fórmula general (I) como se describe a continuación), los órdenes de enlace de los anillos especificados pueden variar cuando los diversos heteroátomos posibles implican requisitos específicos para satisfacer la aromaticidad, prevenir la antiaromaticidad y estabilizar las formas tautoméricas debidas a la localización. En dichos casos, los órdenes de enlace apropiados de las estructuras de anillo en las fórmulas estructurales de la presente invención se contemplan en la presente descripción.

45 El término "simétrico" como se aplica a los compuestos de la Fórmula (I) puede definir compuestos en los que los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales.

50 El término "asimétrico" como se aplica a los compuestos de la Fórmula (I) puede definir compuestos en los que los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son diferentes.

## (2) Compuestos de acuerdo con la invención

### (2) Consideraciones estructurales

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (I) se enumeran en la Tabla 1 (a continuación):

60

65

Tabla 1

Número del compuesto	Nombre del compuesto
1	2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il) tieno[2,3-b]piridina
2	2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
3	2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
4	6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol
5	2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
6	2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
7	2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
8	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
9	2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
10	2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
11	2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il) tieno[2,3-c]piridina
12	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol
13	2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina

En cada caso, la invención contempla sales, hidratos, solvatos, complejos, bioisómeros, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos enumerados.

Las referencias a números de compuestos particulares en la presente descripción se refieren a los números en la Tabla 1.

Algunos de los compuestos de la fórmula general (I) son novedosos. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, la invención contempla aquellos compuestos de la fórmula general (I) que son novedosos como compuestos *per se*, junto con procesos para su preparación, composiciones que los contienen, así como su uso como productos farmacéuticos.

Por lo tanto, la invención contempla un compuesto que se selecciona de:

2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il) tieno[2,3-b]piridina

2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol

2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il) tieno[2,3-c]piridina

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol

2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina

o un N-óxido, sal, hidrato, solvato, complejo, bioisómero, metabolito o profármaco *farmacéuticamente* aceptable de este, así como composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden dichos compuestos.

(b) Consideraciones funcionales

(i) Efecto y selectividad contra cepas de *Clostridium difficile*

Los compuestos preferidos de la invención pueden ser agentes selectivos de *Clostridium difficile*, como se definió en la presente descripción anteriormente.

5

Los agentes selectivos de *Clostridium difficile* particularmente preferidos exhiben actividad bacteriostática y/o bactericida contra una o más cepas de *C. difficile*, pero no exhibe actividad bacteriostática y/o bactericida (MIC > 64 µg/ml) contra *B. fragilis* ATCC25285.

10

Sin embargo, los agentes selectivos de *Clostridium difficile* más particularmente preferidos exhiben actividad bacteriostática y/o bactericida contra una o más cepas de *C. difficile*, pero no exhiben actividad bacteriostática y/o bactericida (MIC > 64 µg/ml) contra *Bacteroides fragilis* ATCC25285 y *Escherichia coli* ATCC25922.

15

Por lo tanto, los compuestos preferidos de la invención que son agentes selectivos de *Clostridium difficile* pueden usarse para tratar la CDAD sin alterar la flora intestinal existente a una magnitud clínicamente significativa. Por lo tanto, dichos compuestos pueden usarse como agentes antimicrobianos sin causar enfermedad asociada a antibióticos (como se define en la presente descripción) y/o la propagación de cepas de patógenos intestinales resistentes a antibióticos.

20

Los compuestos de la invención que actúan como agentes selectivos de *Clostridium difficile* pueden identificarse mediante la determinación de las actividades antibacterianas relativas del compuesto para *Clostridium difficile* y uno o más organismos indicadores representativos de la flora intestinal normal.

25

Los organismos indicadores adecuados para este propósito incluyen: (a) *Escherichia* spp. (por ejemplo, *Escherichia coli*); (b) *Bacteroides* spp. (por ejemplo, *B. fragilis*); (c) *Fusobacterium* spp.; (d) *Eubacterium* spp., (e) *Ruminococcus* spp.; (f) *Peptococcus* spp.; (g) *Peptostreptococcus* spp.; (h) *Bifidobacterium* spp.; (i) *Lactobacillus* spp.; (j) *Enterococcus* spp. (por ejemplo, *E. faecium*); (k) especies clostridiales distintas de *C. difficile* (por ejemplo, *C. perfringens*); (l) *Enterobacter* spp.; (m) *Serratia* spp.; (n) *Klebsiella* spp.; (o) *Proteus* spp.; (p) *Pseudomonas* spp. y (q) *Veillonella* spp.

30

Alternativamente, o además, los compuestos de la invención que actúan como agentes selectivos de *Clostridium difficile* pueden identificarse tras realizar cultivos de heces cuantitativos en muestras seriadas de heces obtenidas de sujetos tratados con el compuesto de prueba. Una variante *in vitro* de este enfoque se basa en determinar si el compuesto de prueba produce cambios florales importantes cuando se incuba con muestras fecales diluidas y filtradas *in vitro*. En este caso, los cambios florales pueden detectarse mediante la determinación del efecto del compuesto de prueba sobre el número relativo de bacterias representativas de dos o más de los géneros siguientes: (a) *Escherichia* spp. (por ejemplo, *Escherichia coli*); (b) *Bacteroides* spp. (por ejemplo, *B. fragilis*); (c) *Fusobacterium* spp.; (d) *Eubacterium* spp. (e) *Ruminococcus* spp.; (f) *Peptococcus* spp.; (g) *Peptostreptococcus* spp.; (h) *Bifidobacterium* spp.; (i) *Lactobacillus* spp.; (j) *Enterococcus* spp. (por ejemplo, *E. faecium*); (k) especies clostridiales distintas de *C. difficile* (por ejemplo, *C. perfringens*); (l) *Enterobacter* spp.; (m) *Serratia* spp.; (n) *Klebsiella* spp.; (o) *Proteus* spp.; (p) *Pseudomonas* spp. y (q) *Veillonella* spp.

40

Por lo tanto, la invención contempla un agente selectivo de *Clostridium difficile* que se selecciona de:

45

2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il) tieno[2,3-b]piridina  
 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol  
 2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il) tieno[2,3-c]piridina  
 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol  
 2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina

55

o un N-óxido, sal, hidrato, solvato, complejo, bioisómero, metabolito o profármaco *farmacéuticamente* aceptable de este.

60

## (ii) Efecto sobre la germinación de esporas

Los compuestos de la invención pueden inhibir o prevenir la germinación de esporas.

Los compuestos que inhiben la germinación de esporas pueden identificarse mediante la detección *in vitro* de alteraciones en la refractividad de endosporas, la resistencia al calor y la tinción: las endosporas en germinación se vuelven de fase oscura, susceptibles al calor y se tiñen con ciertos colorantes.

65

(iii) Efecto sobre el crecimiento de esporas

Los compuestos de la invención pueden inhibir o impedir el crecimiento de esporas.

5 Los compuestos que inhiben el crecimiento de esporas pueden identificarse mediante el examen microscópico de esporas expuestas a germinantes *in vitro*.

(iv) Efecto bactericida y/o bacteriostático

10 Los compuestos de la invención pueden ser bactericidas y/o bacteriostáticos.

Se prefieren los compuestos bactericidas como se definieron anteriormente en la presente descripción. Dichos compuestos bactericidas también pueden ser bacteriostáticos (por ejemplo, en dependencia de la bacteria objetivo y la concentración).

15 III. Aplicaciones médicas

(a) Tratamiento de la infección por *C. difficile*

20 Los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de la infección o enfermedad por *Clostridium difficile*.

25 Se prefiere particularmente el tratamiento de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) que define un conjunto de síntomas y enfermedades asociadas con la infección y/o la intoxicación por *C. difficile*. La CDAD incluye diarrea, hinchazón, síntomas parecidos a la gripe, fiebre, pérdida del apetito, dolor abdominal, náuseas, deshidratación e inflamación intestinal (colitis). La manifestación más grave de la CDAD es la colitis pseudomembranosa (PMC), que se manifiesta histológicamente por la colitis con placas mucosas, y clínicamente por diarrea severa, calambres abdominales y toxicidad sistémica.

30 Los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de todas las formas de la CDAD, que incluyen diarrea, hinchazón, síntomas parecidos a la gripe, fiebre, pérdida del apetito, dolor abdominal, náuseas, deshidratación, colitis y colitis pseudomembranosa.

35 La invención también encuentra aplicación en el tratamiento de la intoxicación con exotoxinas clostridiales, que incluyen la toxina A de *Clostridium difficile* (TcdA), la toxina B (TcdB) y/o la toxina binaria CDT. Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de una enfermedad causada (o exacerbada) por la presencia de toxinas de *Clostridium difficile* A (TcdA), B (TcdB) y/o toxina binaria CDT.

(b) Tratamiento de la enfermedad asociada a antibióticos

40 La enfermedad asociada a antibióticos define afecciones que surgen de cambios en las cantidades relativas de los microorganismos que constituyen la flora intestinal normal causada por la eliminación (parcial) de la flora por administración de antibióticos. Dichas enfermedades surgen cuando la administración de antibióticos (particularmente antibióticos de amplio espectro) permite el crecimiento de organismos patógenos (ya sea por sobrecrecimiento de poblaciones endógenas generalmente controladas por la flora intestinal normal o por la colonización oportunista de sitios eliminados de la flora intestinal normal por el antibiótico).

45 Las enfermedades asociadas con antibióticos se manifiestan típicamente por diarrea (y la deshidratación asociada), calambres abdominales, tenesmo y fiebre. También puede conducir a varias formas de colitis, que incluye la colitis pseudomembranosa (PMC). Por lo tanto, la enfermedad asociada a antibióticos incluye la diarrea asociada a antibióticos (AAD) y la colitis asociada a antibióticos (AAC).

50 La enfermedad asociada a antibióticos a menudo es causada por cepas productoras de toxinas de *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* (que incluye *S. aureus* resistente a metilina) y *Clostridium perfringens*. *Clostridium difficile* es la causa más común de AAD nosocomial y causa la mayoría de los casos de AAC. La bacteria prolifera en el colon de pacientes a los que se les ha administrado antibióticos de amplio espectro o quimioterapia contra el cáncer.

55 Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de enfermedades asociadas a antibióticos, que incluyen la AAD y la AAC. Se prefieren particularmente para su uso en dichas aplicaciones los compuestos de la invención que son selectivos (como se definió anteriormente en la presente descripción), ya que dichos compuestos reponen sustancialmente la flora intestinal normal.

60 Los compuestos de la invención encuentran aplicación particular en la profilaxis de enfermedades asociadas a antibióticos, que incluyen la AAD y la AAC. En dichas aplicaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con otros antibióticos o tratamientos que pueden inducir cambios en las cantidades relativas de los microorganismos que constituyen la flora intestinal normal.

65

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar sujetos tratados (o sometidos a tratamiento) con antibióticos de amplio espectro.

5 (c) Tratamiento de la colitis, la colitis pseudomembranosa y la diarrea

Como se explicó anteriormente, las bacterias seleccionadas de *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* y *Clostridium perfringens* están implicadas en la colitis, la colitis pseudomembranosa (PMC) y la diarrea.

10 Por consiguiente, los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de la colitis, la colitis pseudomembranosa (PMC) o la diarrea.

Se prefiere particularmente el tratamiento de la colitis pseudomembranosa.

15 IV. Agentes adyuvantes para su uso en las combinaciones de la invención

(a) General

20 Además del compuesto de la invención, la invención también contempla el uso de uno o más de los siguientes agentes adyuvantes como componentes adicionales de la invención.

Por lo tanto, la invención proporciona composiciones que comprenden el compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes adyuvantes que se seleccionan de los que se describen a continuación.

25 (b) Agentes adyuvantes antivirales

Las combinaciones preferentemente comprenden además uno o más agentes antivirales auxiliares. Dichos agentes antivirales auxiliares pueden seleccionarse de uno o más de: (a) inhibidores de enzimas virales (por ejemplo, seleccionados de (i) inhibidores de proteasa, (ii) inhibidores de helicasa y (iii) inhibidores de polimerasa); (b) inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido; (c) inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; (d) inhibidores de integrasa; (e) inhibidores de maduración; (f) citocinas o factores estimuladores de citocinas; (g) inhibidores de la entrada viral, por ejemplo, seleccionados de: (i) un inhibidor de unión; (ii) un inhibidor de unión del correceptor; y (iii) un inhibidor de fusión de membrana.

35 (c) Agentes adyuvantes antibacterianos

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con diversos agentes antibacterianos, que incluyen, pero no se limitan a uno o más antibióticos seleccionados de los siguientes:

- 40
- Aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina y paromomicina).
  - Ansamycinas (por ejemplo, geldanamycinas y herbimycinas).
  - Carbacefemas (por ejemplo, loracarbef).
  - Carbapenemas (por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina y meropenem)

45

  - Cefalosporinas (primera generación), que incluyen, por ejemplo, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina/cefalotina y cefalexina).
  - Cefalosporinas (segunda generación), que incluyen, por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo y cefuroxima.
  - Cefalosporinas (tercera generación), que incluyen, por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona y cefdinir.

50

  - Cefalosporinas (cuarta generación), que incluye, por ejemplo, cefepima.
  - Glucopéptidos (por ejemplo, vancomicina y teicoplanina).
  - Macrólidos (por ejemplo, acitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina y espectinomina).

55

  - Monobactamas (por ejemplo, aztreonam).
  - Penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina y ticarcilina).
  - Polipéptidos (por ejemplo, bacitracina, polimixina B y colistina).
  - Quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina).

60

  - Sulfonamidas (por ejemplo, mafenida, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol, TMP-SMX)).
  - Tetraciclinas (por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina).
  - Aminocumarinas (por ejemplo, novobiocina, albamicina, cumermicina y clorobiocina).

- Oxazolidinonas (por ejemplo, linezolida y AZD2563).
- Lipopéptidos (por ejemplo, daptomicina).
- Estreptograminas (por ejemplo, quinupristina/dalfopristina).
- Gliciliclinas (por ejemplo, tigeciclina).
- 5 • Lantibióticos (por ejemplo, lantibióticos tipo A (como nisina, subtilina, epidermina, mutacina II, mutacina I y III) y lantibióticos tipo B (como mersacidina, actagardina y cinamicina).

10 Otros antibióticos adecuados útiles como agentes adyuvantes incluyen uno o más antibiótico(s) seleccionados de los siguientes: arsfenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincoamicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolida, metronidazol, mupirocina, platensimicina, piracinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampicina/rifampicina y tinidazol.

15 Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más antibióticos que se seleccionan de: penicilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, capreomicina, cicloserina, azlocilina, carbenicilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina, acitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, lincomicina, demeclociclina, doxiciclina, etambutol, etionamida, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, quinolona, cinoxacina, ácido nalidíxico, fluoroquinolonas (por ejemplo, levofloxacina, moxifloxacina and gatifloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, grepafloxacina), kanamicina, levofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina, ácido p-aminosalicílico, sparfloxacina, trovafloxacina, bacitracina, colistina, polimixina B, sulfonamida, 20 trimetoprima-sulfametoxazol, co-amoxiclav, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, vancomicina, gentamicina, amikacina, metronidazol, cloranfenicol, estreptomina, nitrofurantoína, cotrimoxazol, rifamicina y sus derivados (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina), isoniazida, pirazinamida, kirromicina, tiostrepton, micrococina, ácido fusídico, tiolactomicina y fosmidomicina.

25 Pueden seleccionarse otros agentes adyuvantes antibacterianos adecuados de los que se enumeran en la tabla a continuación:

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Compuesto</b>	<b>Clase</b>
	DU-6859	Fluoroquinolona
5	Estinoprato de eritromicina	Macrólido
	Oritavancina	Glucopéptido
	Telavancina	Glucopéptido
10	Dalbavancina	Glucopéptido
	Ceftobiprol medocaril	Cefalosporina
	Tebipenem pivoxil	Carbapenem
15	Iclaprim	DHFR
	OPT-80	Difimicina
	Ceftarolina fosamil	Cefalosporina
20	RX-3341	Fluoroquinolona
	Cetromicina	Cetólido
	TD-1792	Glucopéptido - dímero de $\beta$ -lactámico
25	EDP-420	Macrólido
	RX-1741	Oxazolidinona
	MK-2764	Gluciclina
30	Nemonoxacina	Fluoroquinolona
	Flopristina + Linopristina	Estreptogramina
	Tomopenem	Carbapenem
35	Ramoplanina	Glucolipodepsipéptido
	Linezolida	Oxazolidinona
	Cefditoren pivoxil	Cefalosporina
40	Ertapenem	Carbapenem
	Gemifloxacina	Fluoroquinolona
	Daptomicina	Lipopéptido
45	Telitromicina	Lipopéptido
	Tigeciclina	Gliciliciclina

## (d) Agentes adyuvantes antifúngicos

50

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con diversos agentes antifúngicos (antimicóticos).

## (e) Agentes adyuvantes antiprotozoarios

55

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con diversos agentes antiprotozoarios, que incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, doxiciclina, mefloquina, metronidazol, eplornitina, furazolidona, hidroxicloroquina, yodoquinol, pentamidina, mebendazol, piperazina, halofantrina, primaquina, pirimetamina sulfadoxina, doxiciclina, clindamicina, sulfato de quinina, gluconato de quinidina, diclorhidrato de quinina, sulfato de hidrocloquina, proguanil, quinina, clindamicina, atovaquona, acitromicina, suramin, melarsoprol, eflornitina, nifurtimox, anfotericina B, estibogluconato de sodio, isetionato de pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol, pirimetamina and sulfadiazina.

60

## (f) Otros agentes adyuvantes

Los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con una variedad de otros agentes co-terapéuticos que tratan o previenen los efectos secundarios derivados del tratamiento antiinfeccioso y/o que se presentan como secuelas de la infección. Los agentes adyuvantes de este tipo pueden o no tener actividad antiinfecciosa e incluir, por ejemplo, PPI y H2RA (como se describió anteriormente en la presente descripción).

65

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse de forma complementaria con PPI que incluyen, pero no se limitan a, omeprazol (Losec, Prilosec, Zegerid), lansoprazol (Prevacid, Zoton, Inhibitol), esomeprazol (Nexium), pantoprazol (Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan) y rabeprazol (Rabecid, Aciphex, Pariet, Rabeloc).

5 Los compuestos de la invención también pueden usarse de forma adyuvante con H2RA que incluyen, pero no se limitan a, cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zinetac, Zantac), famotidina, (Pepcidine, Pepcid), roxatidina (Roxit) y nizatidina (Tazac, Axid).

10 Los compuestos de la invención pueden usarse de forma adyuvante con terapia triple con PPI o H2RA junto con una combinación de dos antibióticos (que incluyen, pero no se limitan a, antibióticos que se seleccionan de metronidazol, amoxicilina, levofloxacina y claritromicina).

15 Pueden usarse varios probióticos como agentes adyuvantes, que incluyen, por ejemplo, las células de *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus acidophilus*. Los probióticos son cultivos mono o mixtos de microorganismos vivos que se proponen para ayudar a restablecer la microflora intestinal natural del paciente que ha sido interrumpida por el antimicrobiano causante que indujo la CDAD o incluso el agente que se usa para tratar la CDAD. Además, dichos microorganismos pueden actuar para estimular el sistema inmunitario del paciente y provocar la producción de enzimas que degradan las toxinas asociadas con *C. difficile*. Los microorganismos particulares de interés son, pero no se limitan a, *Saccharomyces spp.* (por ejemplo, *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces cerevisiae*) y *Lactobacillus spp.* (por ejemplo, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* y *Lactobacillus plantarum*). También puede considerarse cualquier otra composición probiótica común o microorganismo que sea un miembro normal del tracto intestinal humano.

25 Los prebióticos, agentes que se destinan a estimular el crecimiento de la flora intestinal, también pueden usarse como agentes adyuvantes. Por ejemplo, se ha demostrado que el uso de oligofructosa aumenta los niveles de *Bifidobacterium spp.* y reduce las tasas de recaída posteriores en pacientes. Como tal, cualquier agente antibacteriano con un espectro de actividad estrecho dirigido a *especies de Clostridium* tendría un beneficio significativo cuando se administra en combinación con terapias que se destinan a restablecer la población normal de microorganismos entéricos.

30 Otros enfoques que se destinan a restablecer la flora entérica normal incluyen la bioterapia fecal y los enemas fecales preparados a partir de las heces de individuos sanos que contienen los microorganismos normales del intestino. Por lo tanto, la bacterioterapia fecal también puede usarse de forma adyuvante con los compuestos de la invención.

35 Para secuestrar las toxinas producidas por *C. difficile*, los absorbentes que se unen y secuestran bacteriotoxinas de varios tipos diferentes pueden usarse como agentes adyuvantes. Las resinas de intercambio iónico, como los secuestrantes de ácidos biliares colestiramina o colestipol, se unen a las citotoxinas de *C. difficile* y, por lo tanto, tienen como objetivo reducir el grado de exposición tóxica al intestino. Sin embargo, se conoce que las resinas de intercambio iónico se unen a agentes como la vancomicina y, por lo tanto, pueden conducir a niveles subóptimos del agente antibacteriano en el sitio de la infección. Otros absorbentes que pueden usarse de forma adyuvante con los compuestos de la invención incluyen polímeros tales como Synsorb 90 y Tolevamer.

45 Aunque se sugiere la terapia probiótica para mejorar la respuesta del sistema inmune en pacientes con la CDAD, la inmunoglobulina intravenosa (J. Antimicrob. Chem., 2004, 53, 882-884), por ejemplo, también pueden usarse para tratar pacientes con CDAD, particularmente casos recurrentes en los que cualquier tratamiento antimicrobiano adicional agravaría aún más la alteración de la flora intestinal. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse de forma adyuvante con diversas inmunoglobulinas.

50 Aunque el uso de agentes que se destinan a reducir la diarrea generalmente se evita en pacientes con CDAD, en ciertos casos puede preverse que el uso de dichos agentes junto con un antibacteriano puede ser beneficioso cuando se intenta aumentar los niveles de un agente antimicrobiano en el sitio de la infección y/o cuando se intenta aumentar el tiempo que un agente antibacteriano está en contacto con el patógeno entérico. Dichos agentes pueden incluir, pero no se limitan a, loperamida (Lopex, Imodium, Dimor, Pepto) difenoxilato (Lomotil, Co-phenotropo) difenoxina (Motofen), y racecadotril. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse de forma adyuvante con diversos agentes antidiarreicos, que incluyen cualquiera de los enumerados anteriormente.

55 Los agentes co-terapéuticos que tratan o previenen cualquiera de los efectos secundarios siguientes pueden usarse como parte del mismo régimen de tratamiento que los compuestos de la invención: (a) lipodistrofia y emaciación; (b) lipoatrofia facial; (c) hiperlipidemia; (d) fatiga; (e) anemia; (f) neuropatía periférica; (g) náuseas; (h) diarrea; (i) hepatotoxicidad; (j) osteopenia; (k) deshidratación y (l) osteoporosis.

60 El tratamiento o la profilaxis pueden comprender la administración de un compuesto como se define en la presente descripción como un adyuvante de uno o más de los siguientes tratamientos o intervenciones:

- a) Terapia contra el cáncer;
- b) Terapia del SIDA;
- 65 c) Intervenciones inmunosupresoras;
- d) Manejo de injerto/implante post-trasplante;

- e) Cirugía o desbridamiento de uñas onicomicóticas;
- f) Terapia antimicótica tópica (por ejemplo, con un agente antimicótico seleccionado de azoles, alilaminas (por ejemplo, terbinafina) o una morfolina (por ejemplo, amorolfina);
- g) Terapia antimicótica sistémica;
- h) Terapia antibacteriana;
- i) Terapia antiviral;
- j) Terapia antiinflamatoria (por ejemplo, con esteroides);
- k) Administración analgésica;
- l) Administración antiprurítica;
- m) Administración de probióticos;
- n) Bacterioterapia fecal; o
- o) Injerto de piel.

5

10

15

Por lo tanto, la invención puede comprender el tratamiento o la profilaxis de una población de pacientes en la que uno o más de los tratamientos o intervenciones del (a) al (o) se llevan (o se llevaron) a cabo.

(g) Tratamientos adyuvantes

20

El tratamiento o la profilaxis pueden comprender la administración de un compuesto como se define en la presente descripción como un adyuvante de uno o más de los siguientes tratamientos o intervenciones:

1. Terapia contra el cáncer;
2. Intervenciones inmunosupresoras;
3. Intervenciones inmunoestimuladoras;
4. Manejo de injerto/implante post-trasplante;
5. Cirugía o desbridamiento de uñas onicomicóticas;
6. Terapia antiinflamatoria (por ejemplo, con esteroides);
7. Administración analgésica;
8. Administración antiprurítica;
9. Cirugía;
10. Ablación de células o tejidos;
11. Radioterapia;
12. Crioterapia;
13. Terapia de trasplante fecal (bacterioterapia fecal);
14. Terapia probiótica; o
15. Injerto de piel.

25

30

35

Por lo tanto, la invención puede comprender el tratamiento o la profilaxis de una población de pacientes en la que uno o más de los tratamientos o intervenciones del (1) al (15) se llevan (o se llevaron) a cabo.

40

(V) Posología

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, que incluyen la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vía aérea (aerosol), rectal, vaginal y tópica (que incluye bucal y sublingual).

45

La cantidad del compuesto que se administra puede variar ampliamente de acuerdo con la unidad de dosificación particular que se emplea, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, la naturaleza y la magnitud del trastorno que se trata y el compuesto particular que se selecciona.

50

En general, la cantidad eficaz del compuesto que se administra variará generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 000 mg/kg diariamente. Una dosis unitaria puede contener de 0,05 a 500 mg del compuesto, y puede tomarse una o más veces por día. El compuesto puede administrarse con un portador farmacéutico mediante el uso de formas unitarias de dosificación convencionales, ya sea por vía oral, parenteral o tópica, como se describe a continuación.

55

La vía de administración preferida es la administración oral. En general, una dosis adecuada estará en el intervalo de 0,01 a 500 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 1000 mg por kilogramo de peso corporal por día y lo más preferentemente en el intervalo de 1 a 5 mg por kilogramo de peso corporal por día.

60

La dosis deseada se presenta preferentemente como una dosis única para la administración diaria. Sin embargo, también pueden emplearse dos, tres, cuatro, cinco o seis o más subdosis que se administran a intervalos apropiados durante el día. Estas subdosis pueden administrarse en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contengan de 0,001 a 100 mg, preferentemente de 0,01 a 10 mg, y lo más preferentemente de 0,5 a 1,0 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

65

Para determinar una cantidad o dosis eficaz, el médico de asistencia considera una serie de factores, que incluyen, pero no se limitan a, la potencia y la duración de la acción de los compuestos que se usan, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, así como el sexo, la edad, el peso, la salud general y la capacidad de respuesta individual del paciente a tratar, y otras circunstancias relevantes. Los expertos en la técnica apreciarán que las dosificaciones también pueden determinarse con la guía de Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, novena edición (1996), Apéndice II, páginas 1707-1711.

La cantidad del compuesto que puede combinarse con materiales portadores para producir una sola forma de dosificación varía según el sujeto a tratar y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación que se destina a la administración oral a humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g del agente activo, que se compone opcionalmente por una cantidad apropiada y conveniente del material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas de unidad de dosificación para los compuestos de la invención generalmente contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, por ejemplo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

La eficacia de una dosificación particular del compuesto de la invención puede determinarse mediante el monitoreo del efecto de una dosificación dada sobre la progresión de la enfermedad o su prevención.

## (VI) Formulación

El compuesto de la invención puede tomar cualquier forma. Puede ser sintético, purificado o aislado de fuentes naturales mediante el uso de técnicas descritas en la técnica.

Se preparan sales ilustrativas farmacéuticamente aceptables a partir de los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algínico, b-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de iones metálicos y sales de iones orgánicos. Las sales de iones metálicos incluyen, pero no se limitan a, sales apropiadas de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden estar hechas de iones de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Las sales orgánicas pueden estar hechas de aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, que incluyen en parte, trimetilamina, dietilamina, N, N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los expertos en la técnica pueden preparar todas las sales anteriores por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir estabilizantes, antioxidantes, colorantes y diluyentes. Los portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan de modo que los efectos secundarios del compuesto farmacéutico se minimicen y el rendimiento del compuesto no se comprometa hasta el punto de que el tratamiento sea ineficaz.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía enteral y/o parenteralmente. La vía oral (intragástrica) es una vía de administración típica. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden estar en formas de dosificación sólidas, que incluyen tabletas, cápsulas, píldoras y gránulos, que pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables.

La administración parenteral incluye las vías subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa y otras conocidas en la técnica. La administración enteral incluye solución, tabletas, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas con recubrimiento entérico y jarabes.

Cuando se administra, la composición farmacéutica puede estar a la temperatura corporal o cerca de ella.

Las composiciones que se destinan para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que se seleccionan del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas

pueden no recubrirse o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, por ejemplo, para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

5

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina en donde los ingredientes activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en donde los ingredientes activos están presentes como tales, o mezclados con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

10

Pueden producirse suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano.

15

20

Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, o uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

25

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión de los ingredientes activos en un ácido graso omega-3, un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

30

Pueden añadirse agentes edulcorantes, como los establecidos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

35

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

40

Los jarabes y elixires que contienen el compuesto de la invención pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol, o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

45

El compuesto de la invención puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular, o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como los mencionados anteriormente u otros agentes aceptables. Una preparación inyectable estéril puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los portadores y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijados estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite suave fijado, que incluyen los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos poliinsaturados de omega-3 pueden encontrar uso en la preparación de inyectables.

50

55

La administración también puede ser por inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores, o rectalmente, en forma de supositorios que se preparan tras mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura normal, pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto, se derrite en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

60

La presente invención también abarca la administración oral y sublingual, que incluye la administración en forma de tabletas, pastillas o una goma masticable que comprende los compuestos que se exponen en la presente descripción. Los compuestos pueden depositarse en una base aromatizada, generalmente sacarosa, y acacia o tragacanto.

65

Otros métodos para la administración de los compuestos de la invención incluyen parches dérmicos que liberan los medicamentos directamente dentro y/o a través de la piel del sujeto.

5 Los sistemas de suministro tópico también se abarcan en la presente invención e incluyen ungüentos, polvos, aerosoles, cremas, jaleas, colirios, soluciones o suspensiones.

10 Las composiciones de la presente invención pueden complementarse opcionalmente con agentes adicionales tales como, por ejemplo, potenciadores de la viscosidad, conservantes, tensoactivos y potenciadores de la penetración. Los agentes formadores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos agentes se emplean típicamente a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso de una composición farmacéutica.

15 Los conservantes se emplean opcionalmente para prevenir el crecimiento microbiano antes o durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen policuaternio-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente, dichos conservantes se emplean a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1,0 % en peso de una composición farmacéutica.

20 La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede potenciarse mediante un tensoactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes incluyen polisorbatos 20, 60 y 80, tensoactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente, dichos codisolventes se emplean a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso de una composición farmacéutica.

25 Los excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables abarcan todo lo anterior y similares. Las consideraciones anteriores sobre formulaciones eficaces y procedimientos de administración se conocen bien en la técnica y se describen en los libros de texto estándar. Véase por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ma edición (Lippincott, Williams and Wilkins), 2000; Lieberman y otros, ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N. Y. (1980) y Kibbe y otros, ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ra edición), American Pharmaceutical Association, Washington (1999).

35 Por lo tanto, en modalidades donde el compuesto de la invención se formula junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, puede usarse cualquier excipiente adecuado, que incluye, por ejemplo, diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido alginico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar cualquier forma adecuada e incluyen, por ejemplo, tabletas, elixires, cápsulas, soluciones, suspensiones, polvos, gránulos, lacas de uñas, barnices y carillas, parches para la piel y aerosoles.

45 La composición farmacéutica puede tomar la forma de un kit de partes, cuyo kit que puede comprender la composición de la invención junto con instrucciones de uso y/o una pluralidad de componentes diferentes en forma de dosificación unitaria.

50 Para la administración oral, el compuesto de la invención puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, tabletas, grageas, pastillas, fundidos, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones (cuyas soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones pueden ser acuosas o no acuosas). Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de cáscara dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensoactivos, lubricantes y rellenos inertes como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz. Las tabletas para uso oral pueden incluir el compuesto de la invención, solo o junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido alginico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas duras de gelatina en las que el compuesto de la invención se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas blandas de gelatina en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

65 Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo los portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

Para los usos intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados.

5 Los portadores acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

10 Los compuestos de la invención también pueden presentarse como formulaciones de liposomas.

En otra modalidad, los compuestos de la invención están comprimidos con bases de tabletas convencionales tales como lactosa, sacarosa, y almidón de maíz en combinación con aglutinantes como acacia, almidón de maíz, o gelatina, agentes desintegrantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución de la tableta después de la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, lubricantes destinados a mejorar el flujo de las granulaciones de las tabletas y a evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de los troqueles y punzones, por ejemplo, talco, ácido esteárico o magnesio, calcio, o estearato de zinc, tintes, agentes colorantes, y agentes aromatizantes destinados a mejorar las cualidades estéticas de las tabletas y hacerlas más aceptables para el paciente.

20 Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensoactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal. En dichas modalidades, el compuesto se proporciona como dosis inyectables en un diluyente fisiológicamente aceptable junto con un portador farmacéutico (que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos). Los líquidos adecuados incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de compuestos relacionados, un alcohol (como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico), glicoles (como propilenglicol o polietilenglicol), cetales de glicerol (como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol), éteres (como poli(etilenglicol) 400), un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensoactivo farmacéuticamente aceptable (como un jabón o un detergente), un agente de suspensión (como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa), o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos. Los aceites adecuados que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina, y aceite mineral.

40 Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino graso, amonio, y trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquilamonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilaminas; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter, y monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietileno-polipropileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

50 Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 % en peso del compuesto de la invención en solución. También pueden usarse conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, dichas composiciones pueden contener un tensoactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensoactivo en dichas formulaciones varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso. El tensoactivo puede ser un único componente que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado. La clase de ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol son ilustrativos de los tensoactivos que se usan en formulaciones parenterales.

60 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica, y cuando se hace así, el portador puede comprender adecuadamente una solución, ungüento o una base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

65 Cuando se usan de forma adyuvante, los compuestos de la invención pueden formularse para su uso con uno o más de otros fármacos. En particular, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con analgésicos, antiinflamatorios (por ejemplo, esteroides), agentes inmunomoduladores y antiespasmódicos.

Por lo tanto, el uso adyuvante puede reflejarse en una dosis unitaria específica diseñada para ser compatible (o para hacer sinergia) con el(los) otro(s) fármaco(s), o en formulaciones en las que el compuesto se mezcla con uno o más antiinflamatorios, citocinas o agentes inmunosupresores (o se asocia físicamente con el(los) otro(s) fármaco(s) dentro de una sola dosis unitaria). Los usos adyuvantes también pueden reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en los que el compuesto de la invención está empaquetado conjuntamente (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias) con los agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios. El uso adyuvante también puede reflejarse en la información y/o las instrucciones relacionadas con la administración conjunta del compuesto con agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios.

#### (VII) Ejemplificación

La invención se describirá ahora con referencia a ejemplos específicos. Estos son meramente ejemplares y solo con fines ilustrativos: no tienen el propósito de limitar de ninguna manera el alcance del monopolio que se reivindica o la invención que se describe. Estos ejemplos constituyen el mejor modo contemplado actualmente para poner en práctica la invención.

La HPLC-UV-MS se realizó en un HPLC Gilson 321 con detección realizada por un Gilson 170 DAD y un espectrómetro de masas Finnigan QA que funciona en modo de ionización por electropulverización. La columna de HPLC que se usó es un Phenomenex Gemini C18 150 x 4,6 mm o un Phenomenex Gemini C18 50 x 4,6 mm 3  $\mu$ . La HPLC preparativa se realizó en un Gilson 321 y la detección se realizó con un Gilson 170 DAD. Las fracciones se recogieron mediante el uso de un colector de fracciones Gilson 215. La columna de HPLC preparativa que se usó es un Phenomenex Gemini C18 150 x 10 mm y la fase móvil es acetonitrilo/agua.

Los espectros de NMR  $^1\text{H}$  se registraron en un instrumento Bruker que funciona a 300 MHz. Los espectros de NMR se obtuvieron como soluciones de  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  o  $\text{DMSO}-d_6$  (informadas en ppm), mediante el uso de cloroformo como patrón de referencia (7,26 ppm), metanol (3,35 ppm) o  $\text{DMSO}-d_6$  (2,50 ppm). Cuando se informan multiplicidades máximas, se usan las siguientes abreviaturas s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), td (triplete de dobletes), obsc. (oscurecido), app. (aparente). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se informan en hercios (Hz).

La cromatografía en columna se realizó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice de 40-65 mm) o mediante el uso de un sistema de purificación automatizado (Sistema de purificación SP1<sup>TM</sup> de Biotage® o CombiFlash Companion de ISCO). Las reacciones en el microondas se realizaron en un Initiator 8<sup>TM</sup> (Biotage) o en un Explorer 48 (CEM).

Las abreviaturas que se usaron son DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (dimetilformamida), IMS (alcoholes metilados industriales), IPA (alcohol isopropílico), TLC (cromatografía en capa fina), Boc (*tert*-butiloxicarbonilo), RT (tiempo de retención), DCM (diclorometano), TFA (ácido trifluoroacético), LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas), NMR (resonancia magnética nuclear), DME (1,2-dimetoxietano).

Los datos de MIC se determinaron mediante microdilución en caldo de acuerdo con los protocolos CLSI que se describieron en Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; séptima edición estándar aprobada [M11-A7, vol. 27, núm. 2, enero de 2007] y Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; séptima edición estándar aprobada [M7-A7, vol. 26, núm. 2, enero de 2006].

Ejemplo 1: Preparación de compuestos de la fórmula general (I)

#### Método 1

#### 4-(2-(Piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il) benceno-1,2-diamina (Intermedio A)

A una solución agitada de 3,3'-diaminobencidina (3,857 g, 18 mmol) y 4-piridinacarboxaldehído (1,41 ml, 15 mmol) en IPA (22,5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (7,5 ml), se añadió metabisulfito de sodio (2,852 g, 15 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 16 h. La suspensión amarilla resultante se vertió en agua (200 ml) y el precipitado se recogió a través de filtración. El sólido amarillo se trituró con metanol caliente y se filtró lo que proporcionó el intermedio A como un precipitado insoluble (1,672 g, 5,5 mmol, 37 %).

LCMS TR = 1,05 min,  $\text{MH}^+$  302,1;  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 13,17 (1 H, br s), 8,76 (2 H, d, J 6,0), 8,09 (2 H, d, J 6,0), 7,64 (2 H, br s), 7,42 (1 H, d, J 8,4), 6,91 (1 H, d, J 1,9), 6,77 (1 H, dd, J 8,0 y 1,9), 6,60 (1 H, d, J 8,0) y 4,58 (4 H, br s).

#### 4-(2-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il) benceno-1,2-diamina (Intermedio B)

A una solución agitada de 3,3'-diaminobencidina (5,00 g, 23,36 mmol) y 3-piridinacarboxaldehído (1,98 ml, 21,02 mmol) en IPA (16 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (16 ml), se añadió metabisulfito de sodio (4,44 g, 23,36 mmol). La suspensión se calentó a 160 °C durante 15 minutos en el microondas CEM y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión amarilla resultante se vertió en agua (150 ml) y el precipitado se recogió por filtración y se secó. El sólido se purificó por

cromatografía en columna de sílice mediante la elución con EtOAc puro a 9:1 (EtOAc-MeOH) que proporciona el intermedio B como un sólido amarillo (3,92 g, 13,03 mmol, 62 %).

**LCMS TR** = 1,44 min,  $MH^+$  302,3;  **$^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO)**: 13,05 (1 H, br s), 9,37 (1 H, d,  $J$  2,0), 8,69 (1 H, dd,  $J$  4,7 y 1,5), 8,51 (1 H, dt,  $J$  8,1 y 1,9), 7,70-7,58 (3 H, m), 7,41 (1 H, dd,  $J$  8,5 y 1,5), 6,93 (1 H, d,  $J$  2,0), 6,79 (1 H, dd,  $J$  8,0 y 2,0), 6,62 (1 H, d,  $J$  8,0) y 4,58 (4 H, br s).

**2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina (Compuesto 1)**

Una mezcla de 4-(2-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzeno-1,2-diamina (intermedio A) (50 mg, 0,17 mmol), tieno[2,3-b]piridina-2-carbaldehído (33 mg, 0,20 mmol) y  $Na_2S_2O_5$  (38 mg, 0,20 mmol) en IPA- $H_2O$  (3:1, 8 ml) se calentó bajo radiación de microondas durante 170 °C durante 10 min. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna mediante elución con (95:5 EtOAc-MeOH a 85:15 EtOAc-MeOH) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (30 mg, 0,07 mmol, 40 %).

**LCMS TR** = 1,38 min,  $MH^+$  445,1;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 8,74 (2 H, dd,  $J$  4,7 y 1,6), 8,58 (1 H, dd,  $J$  4,7 y 1,6), 8,31 (1 H, dd,  $J$  8,1 y 1,6), 8,10 (2 H, dd,  $J$  4,7 y 1,6), 7,78 (1 H, s), 7,90-7,62 (6 H, m) y 7,48 (1 H, dd,  $J$  8,1 y 4,7).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar mediante el uso del intermedio relevante y la purificación por cristalización o cromatografía en columna cuando fue necesario:

**2-(Benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 2)**

**LCMS TR** = 1,51 min,  $MH^+$  444,2;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 8,64 (2H, m), 8,01 (2H, m), 7,93 (1H, m), 7,79-7,89 (3H, m), 7,51-7,78 (5H, m), 7,34 (2H, m).

**2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 3)**

**LCMS TR** = 1,23 min,  $MH^+$  428,1;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 8,76 (2 H, dd,  $J$  4,7 y 1,6), 8,40 (1 H, d,  $J$  1,6), 8,15-8,08 (3 H, m), 8,00-7,60 (8 H, m) y 7,02 (1 H, dd,  $J$  2,2 y 0,9).

**6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol (Compuesto 4)**

**LCMS TR** = 1,09 min,  $MH^+$  428,5;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 8,75 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,7), 8,42 (1 H, bs), 8,32 (1H, s), 8,12 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,7), 8,07- 7,71 (7 H, m) y 7,62 (1 H, dd,  $J$  8,4 y 1,7).

**2-(benzo[b] tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 5)**

**LCMS TR** = 1,26 min,  $MH^+$  444,2;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 8,65 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,7), 8,49 (1 H, t,  $J$  1,1), 8,01-7,99 (4 H, m), 7,78-7,51 (7 H, m) y 7,43 (1 H, d,  $J$  5,5).

**2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 6)**

**LCMS TR** = 1,16 min,  $MH^+$  427,3;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 8,64 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,7), 8,25 (1 H, d,  $J$  1,1), 8,01 (2H, dd,  $J$  4,6 y 1,7), 7,83-7,43 (6 H, m), 7,50-7,43 (2 H, m) 7,25 (1H, d,  $J$  3,2) y 6,51 (1 H, dd,  $J$  3,2 y 0,8).

**2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 7)**

**LCMS**: RT = 1,21 min,  $MH^+$  430,1;  **$^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO)**: 8,76 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,6), 8,09 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,6), 8,03 (1 H, s), 7,92 (2 H, dd,  $J$  8,2 y 1,8), 7,84-7,52 (5 H, m), 6,93 (1 H, d,  $J$  8,3), 4,62 (2 H, t,  $J$  8,7) y 3,28 (2 H, t,  $J$  8,8).

**2-(imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 8)**

**LCMS**: RT = 1,11 min, 428,1  $MH^+$ ;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 9,18 (1 H, s), 8,76 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,6), 8,12 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,6), 8,04 (1 H, s), 8,00 (1H, dd,  $J$  9,4 y 1,7) y 7,95-7,64 (8 H, m).

**2-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 9)**

**LCMS**: RT = 1,23 min,  $MH^+$  431,8;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 8,76 (2 H, dd,  $J$  4,7 y 1,6), 8,13 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,6), 7,93-7,61 (8 H, m), 7,02 (1 H, d,  $J$  8,1) y 6,09 (2 H, s).

**2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 10)**

**LCMS**: RT = 1,48 min,  $MH^+$  428,5;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 8,64 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,7), 8,00 (2 H, dd,  $J$  4,6 y 1,7) y 7,79 (2 H, m), 7,65-7,52 (6 H, m), 7,49 (1 H, d,  $J$  0,9) 7,33 (1 H, dt,  $J$  7,3 y 1,3), 7,23 (1 H, dt,  $J$  7,5 y 1,0).

**2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-c] piridina (Compuesto 11)**

**LCMS**: RT = 1,36 min,  $MH^+$  445,2;  **$^1H$  NMR (MeOD)**: 9,14 (1 H, s), 8,70 (2 H, d,  $J$  5,4), 8,41 (1 H, d,  $J$  5,5), 8,05 (2 H, d,  $J$  5,5), 7,98 (1 H, s) y 7,91-7,55 (7 H, m)

**2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol (Compuesto 12)**

**LCMS**: RT = 1,80 min,  $MH^+$  428,7;  **$^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO)**: 13,26 (2H, br s), 9,52 (1 H, s), 9,45 (1 H, d,  $J$  2,0), 8,76 (1 H, dd,  $J$  4,8 y 1,5), 8,60 (1 H, dt,  $J$  8,0 y 1,8), 8,20 (1H, s), 8,07 (1 H, dd,  $J$  9,4 y 1,7), 7,95 (2H, d,  $J$  7,0), 7,85-7,73 (4H, m) y 7,70-7,63 (3H, m)

**2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina (Compuesto 13)**

**LCMS:** RT = 2,33 min, MH<sup>+</sup> 446,1; **<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):** 13,33 (2H, br s), 9,39 (1 H, d, J 2,2), 8,70 (1 H, dd, J 4,8 y 1,6), 8,63 (1 H, dd, J 4,6 y 3,0), 8,54 (1 H, dt, J 8,0 y 2,0), 8,41 (1H, dd, J 8,0 y 1,6), 8,17 (1 H, s), 8,07-7,69 (4H, m), 7,69-7,58 (3H, m) y 7,52 (1 H, dd, J 8,0 y 4,6)

5 Ejemplo 2: Actividad de los compuestos de la invención

En la Tabla 2 (a continuación) se resume una lista de compuestos preferidos de la fórmula general (I) junto con su concentración inhibitoria mínima (MIC) contra *Clostridium difficile* ATCC700057 y un panel de bacterias indicadoras de la flora intestinal.

Tabla 2

Ejemplo	Nombre	<i>C. difficile</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>L. paracasei</i>	<i>B. dentium</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
1	2-(2'-(piridin-4-il)-1H, 1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina	++++	+	+	+	+	++	+	+
2	2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1 H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	+++	+	+	+	+	+	+	+
3	2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1 H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	++	++	+++	++++	++++
4	6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+	+	+
5	2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	++	+	++
6	2-(1 H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1 H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	++	++	+
7	2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+++	+	+++
8	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1 H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+	+	+
9	2-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1 H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+	+	+
10	2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1 H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	++	++	+
11	2-(2'-(piridin-4-il)-1H, 1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-c]piridina	++++	+	+	+	+	+	+	+
12	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1 H, 1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol	++++	+	+	+	+	+	+	+
13	2-(2'-(piridin-3-il)-1H, 1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina	++++	+	+	+	+	+	+	+

En la tabla anterior, los símbolos que se usaron para indicar los valores de MIC son:

- MIC ≤ 1 µg/ml = ++++
- MIC ≤ 4 µg/ml = +++
- MIC ≤ 32 µg/ml = ++
- MIC ≥ 64 µg/ml = +

Las cepas bacterianas que se usaron fueron:

- Bacteroides fragilis* ATCC 25285
- Escherichia coli* ATCC25922

*Lactobacillus paracasei* Z1 83  
*Bifidobacterium dentium* NCTC 11816  
*B. adolescentis* MWR144  
*Staphylococcus aureus* ATCC29213  
5 *Enterococcus faecalis* ATCC29212

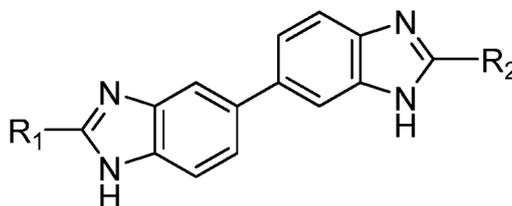
10 Las cepas indicadoras son representativas de la flora intestinal normal y, por lo tanto, actúan como sustitutos de la flora intestinal microbiana. Por lo tanto, los datos muestran que los compuestos de la invención son agentes selectivos de *Clostridium difficile* (como se definió anteriormente) que exhiben actividad bacteriostática y/o bactericida contra *C. difficile* pero que reponen la flora intestinal normal. Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran utilidad en el tratamiento de la CDAD sin causar alteraciones patológicas de la flora intestinal normal.

(VIII) Equivalentes

15 La descripción anterior detalla las modalidades actualmente preferidas de la presente invención. Se espera que ocurran numerosas modificaciones y variaciones en la práctica de estas tras considerar estas descripciones por los expertos en la técnica. Esas modificaciones y variaciones tienen el propósito de estar abarcadas en las reivindicaciones adjuntas a la presente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde:

R<sub>1</sub> es: (a) un grupo piridilo; o (b) un grupo tiazol;

R<sub>2</sub> es un sistema de anillo aromático bicíclico o tricíclico fusionado de 8 a 14 miembros opcionalmente sustituido en el que uno o más de los átomos de carbono pueden reemplazarse por N, O, S, SO o SO<sub>2</sub> y la sustitución opcional es con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CN, NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(=O)SR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, S(=O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>3</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, OC(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, C(=S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> carbociclilo, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> heterociclilo y arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CN, NO<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)SR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, S(=O)R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, OC(=O)NR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, C(=S)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>C(=S)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; y

R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

o un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R<sub>2</sub> es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido en el que uno o más de los átomos de carbono pueden reemplazarse por N, O, S, SO o SO<sub>2</sub> y la sustitución opcional es con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CN, NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(=O)SR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, S(=O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>3</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, OC(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, C(=S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.
3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde R<sub>2</sub> es un sistema de anillo aromático bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido en el que uno o más de los átomos de carbono pueden reemplazarse por N, O, S, SO o SO<sub>2</sub> y la sustitución opcional es con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CN, NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(=O)SR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, S(=O)R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>3</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, OC(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, C(=S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R<sub>2</sub> es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituido.
5. El compuesto de la reivindicación 4 en donde R<sub>2</sub> es: (a) un grupo tienopiridilo; o (b) un grupo benzotiofeno; o (c) un grupo benzofurano; o (d) un grupo piridil imidazol; o (e) un grupo benzodioxol; o (f) un grupo indol.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R<sub>2</sub> es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de 6 y 6 miembros opcionalmente sustituido.
7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde R<sub>2</sub> es: (a) un grupo isoquinolona; o (b) un grupo quinoxalina; o (c) un grupo isoquinolina; o (d) un grupo quinolina; o (e) un grupo naftiridina.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son diferentes.
10. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona de:

2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)tieno[2,3-b]piridina;

2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;

2-(benzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;

- 5 6-(2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]imidazol;  
 2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;  
 2-(1H-indol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;  
 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,3'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;  
 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;  
 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;  
 2-(benzofuran-2-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol;  
 2-(2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-c]piridina;  
 10 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-5,5'-bibenzo[d]imidazol; y  
 2-(2'-(piridin-3-il)-1H,1'H-[5,5'-bibenzo[d]imidazol]-2-il)tieno[2,3-b]piridina,

o un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

11. El compuesto de la reivindicación 10 que es 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2'-(piridin-4-il)-1H,1'H-5,5'-  
 15 bibenzo[d]imidazol, o un N-óxido, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este.