

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 849**

51 Int. Cl.:

C07F 1/12 (2006.01)
A61K 31/67 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/55 (2007.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2018 E 18382305 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021 EP 3564246**

54 Título: **Complejo de oro(III), conjugado del complejo de oro(III), composición farmacéutica que comprende el complejo de oro(III) y usos y un proceso de preparación del complejo de oro(III)**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2022

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN PRIVADA INSTITUTO DE SALUD
GLOBAL BARCELONA (50.0%)
C/ Rosselló, 132, 7è
08036 Barcelona, ES y
UNIVERSIDAD DE ALMERIA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SOTO GONZÁLEZ, SARA MARÍA;
RATIA LONCÁN, CARLOS;
CEPAS LÓPEZ, VIRGINIO;
LÓPEZ CUBILLOS, YULY;
LÓPEZ ORTIZ, FERNANDO;
IGLESIAS VALDÉS-SOLÍS, MARÍA JOSÉ y
GONZÁLEZ SOENGAS, RAQUEL MARÍA**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 893 849 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

Complejo de oro(III), conjugado del complejo de oro(III), composición farmacéutica que comprende el complejo de oro(III) y usos y un proceso de preparación del complejo de oro(III)

Campo técnico

- 5 La presente invención versa, en general, sobre compuestos farmacéuticos. En particular, la invención versa sobre un complejo de oro(III) que tiene la fórmula (I), para ser usado como agente antibacteriano y/o antitapete microbiano.

Antecedentes de la invención

10 La rápida aparición de bacterias y otros microorganismos está poniendo en jaque la eficacia de los antibióticos, que han transformado la medicina y salvado millones de vidas humanas y animales. Las bacterias multirresistentes son una amenaza global, que se calcula que causa 700.000 fallecimientos en el mundo entero cada año. Para el año 2050, 10 millones de personas fallecerán cada año en el mundo por infecciones bacterianas. Superarían a los 1,8 millones de fallecimientos por cáncer. Recientemente, la OMS ha identificado un grupo de bacterias multirresistentes que son capaces de “escapar” a la acción biocida de todos los antibióticos conocidos y representan paradigmas nuevos en la patogénesis, la transmisión y la resistencia. Bacterias objeto de preocupación particular incluyen *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* (PAO) y especies de *Enterobacteriaceae*.

Los complejos de oro(I) vienen siendo estudiados históricamente como agentes antimicrobianos. Un ejemplo relevante es el complejo de oro(I) auranofin, fármaco inicialmente autorizado como agente antirreumático, que también posee una potente actividad antibacteriana.

20 Por el contrario, aunque los complejos de oro(III) vienen siendo investigados intensamente como posibles agentes antitumorales debido a sus similitudes con los complejos de platino(II), hasta fechas recientes había pocas referencias sobre su actividad antibacteriana. En años recientes, la seria amenaza de las “superbacterias” resistentes llevó a la evaluación de estos fármacos antitumorales, así como antimicrobianos, que demostraban actividad antimicrobiana contra una amplia gama de bacterias patógenas (Glisic, BD, et al., Dalton Trans. 2014, 43, 5950). La estabilización del estado de oxidación +3 es de capital importancia para observar cualquier tipo de actividad biológica. De lo contrario, podría reducirse el centro metálico, provocando la formación de Au(0) y la inactivación del complejo. En este sentido, la ventaja de los compuestos organometálicos ciclometalados de oro es su mayor estabilidad.

30 Teniendo en cuenta el prometedor perfil biológico de los complejos cicloaurados, los inventores de la presente invención iniciaron recientemente una investigación sobre el diseño racional de una nueva clase de complejos de Au(III) en los que el centro metálico se integraba en un C₃metallociclo Y (Y = S, O). Usando este concepto, los inventores documentaron previamente la síntesis de complejos cicloaurados con (O⁺C)- y (S⁺C) basados en marcos de amidas fosfínicas (Oña-Burgos, P, Fernández, I, Rocés, L, Torre-Fernández, L, García-Granda, S, López-Ortiz, F, Organometallics 2009, 28, 1739-1747) o tiosfosfínicas (Sánchez, EB, Iglesias, MJ, el Hajjoui, H, Rocés, L, García-Granda, S, Villuendas, P, Urriolabeitia, EP, López-Ortiz, F, Organometallics 2017, 36, 1962-1973) ortosustituidas, respectivamente, a través de la transmetalación estaño(IV)-oro(III) de los correspondientes derivados ortoclorodimetilstanílicos.

40 Además de eso, las aplicaciones terapéuticas de los complejos de oro(III) se centran fundamentalmente en sus propiedades anticancerosas (Ronconi, L et al., Adv. Anticancer Agents Med. Chem. 2013, 2, 130-172). Con el aumento de la amenaza de la resistencia a los antibióticos, se está dando una atención creciente a las propiedades antimicrobianas de esta clase de compuestos.

45 Los complejos de oro(III) evaluados para determinar su actividad antimicrobiana son bien sales simples de Au(III) (por ejemplo, tetracloruros, carboxilatos, etc.; Borhade, S, Int. Res. J. Pharm. 2012, 3, 189-193. Al-Khodir, F.A.I, Refat, M.S. J. Pharm. Innov. 2015, 10, 335-347. Glisic, BD., et al MedChemComm 2016, 7, 1356-1366) o ciclometalatos que implican ligandos quelantes C₃N, habitualmente heterociclos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como 2,2'-bipiridina, 2,2':6',2''-terpiridina, quinolina, 1,10-fenantrolina, etc. (Glisic, BD., Djuran, MI, Dalton Trans. 2014, 43, 5950-5969. Pintus, A, et al. J. Inorg. Biochem. 2017, 170, 188-194. Mignani, SM, et al. Mol. Pharmaceutics 2017, 14, 4087-4097).

50 Muy recientemente, se ha documentado el comportamiento de complejos de NHet·AuCl₃ (NHet = pirazina, pirimidina, piridazina, quinoxalina y fenazina) (Savic, ND, et al. RSC Advances 2016, 6, 13193-13206) y ciclometalatos de oro(III) estabilizados con C₃N (Radulovic, NS, et al. Polyhedron 2018, 141, 164-180) como agentes antitapete microbiano.

En cuanto a los complejos de oro(III) que contienen un resto de ditiocarbamato, se ha descrito que los correspondientes cicloauratos derivados de fosfacenos demostraron una actividad anticancerosa *in vitro* contra el carcinoma cervical humano HeLa y las células de la leucemia linfoblástica aguda Jurkat-T (Shaik, N et al. Inorg. Chem. 2009, 48, 1577-1587. L. Vela et al. J. Inorg. Biochem. 2011, 105, 1306).

5 Aparte de eso, hay un informe en el que se investigaron ciclometalatos de oro(III) estabilizados con C \wedge N (implicando tres ejemplos el ligando quelante 2-((dimetilamino)metil)fenilo que contiene un ligando ditiocarbamato) como agentes antibacterianos y antifúngicos. Los complejos eran menos activos que los antibióticos de control ciprofloxacina y anfotericina (Parish, RV, Inorg. Chem. 1996, 35, 1659). No hay precedente alguno sobre las propiedades terapéuticas antimicrobianas y antitapete microbiano de complejos de oro(III) de fórmula (I) en los que el Au(III) sea parte de un metalociclo C-C-P-S-Au.

Breve descripción de la invención

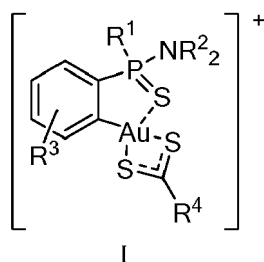
Un objeto de la presente divulgación es proporcionar complejos de oro(III) ciclometalados estables que tienen eficacia contra diversos microorganismos y baja toxicidad.

10 Un grupo de complejos de oro(III) ciclometalados con (S \wedge C) que contienen un ligando 1,1-ditío, representados en la fórmula (I), presentan actividad antibacteriana contra organismos multirresistentes en estado planctónico o de tapete microbiano, especialmente *S. aureus*, *S. maltophilia*, PAO y *H. influenzae* (es decir, evitan la formación de tapetes microbianos de bacterias o eliminan los ya formados). Se proporciona así un nuevo instrumento terapéutico para tratar las infecciones causadas por estas bacterias.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) son no solo muy activos, según determinan las pruebas *in vitro*, sino que también son muy estables en condiciones fisiológicas, por lo que cabe esperar que mantengan su actividad antibacteriana *in vivo* de la misma manera.

Además, los ensayos *in vitro* e *in vivo* muestran baja toxicidad de los compuestos de fórmula (I).

Según un primer aspecto, la presente divulgación versa sobre un complejo de oro(III) que tiene la fórmula (I):



20 en donde:

R¹ se selecciona independientemente entre arilo y amina;

R² se selecciona independientemente entre alquilo y cicloalquilo;

25 R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquiloxi, alquilamino, aminodialquilo, hidroxialquilo, trialquilsililo, arildialquilsililo, alquiltio, cicloalquilo, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono; y

30 R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilalcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, trialquilsililo, dialquilarilfosfino, alquildiarilfosfino, triarilfosfino, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono.

35 En una realización, se incluyen complejos binucleares análogos a (I). En este sentido, se usa un complejo con dos estructuras de tipo (I) conectadas por un anillo de piperazina. Asimismo, pueden usarse complejos homo y heterobinucleares. Incluyen complejos preparados usando un sustituto de R⁴ que tiene posiciones de coordinación con otro metal.

En una realización, los radicales que pueden usarse son:

– R¹ = fenilo y N(R²)₂, siendo R² = dialquilo (es decir, N(R²)₂ = N(*i*Pr)₂, N(Et)₂, piperazina;

40 – R³ = hidrógeno;

– R⁴ = amina alifática tales como enlaces NMe₂, NEt₂, N(CH₂Ph)₂, pirrolidilo, piperidinilo y azepanilo, o enlaces heterocíclicos que incluyen piperazinilo o morfolinilo; y

45 – R⁴ como ligando para complejos dinucleares; por ejemplo, piperazina —es decir, un complejo homonuclear—. La amina puede cambiarse fácilmente para que incluya un segundo átomo donador de electrones (la manera más simple es usar aminas con sistemas heterocíclicos tales como piridina o azoles). Eso deja una segunda posición para coordinarse con otros metales; por ejemplo, AuCl-L (L = Ph₃P, tetrahidrotiofeno), AuCl₃ y sales de cobre.

Otro aspecto de la presente invención versa sobre un conjugado que comprende el citado complejo de oro(III) de fórmula (I) y al menos un vehículo, preferiblemente un vehículo farmacéutico.

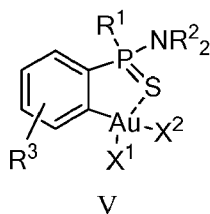
5 Otro aspecto de la presente invención versa sobre una composición farmacéutica que comprende el citado complejo de oro(III) de fórmula (I) o el conjugado anteriormente mencionado y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el complejo de oro(III), el conjugado o la composición farmacéutica se usa en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento de una infección microbiana.

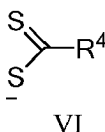
10 En otra realización, el complejo de oro(III), el conjugado o la composición farmacéutica se usa como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de infecciones bacterianas causadas por bacterias multiresistentes u otros microorganismos.

En otra realización, el complejo de oro(III), el conjugado o la composición farmacéutica se usa para inhibir la formación o el desarrollo de tapetes microbianos, para eliminar tapetes microbianos maduros y/o para reducir la biomasa del tapete microbiano.

15 Otro aspecto de la presente invención versa sobre un proceso para preparar el complejo de oro(III) de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



con un compuesto de fórmula (VI)



y la subsiguiente formación de una sal o solvato farmacéuticamente estable del complejo resultante mediante el tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico o sus correspondientes sales, en donde:

20 X¹ se selecciona independientemente entre halógeno, hidróxido o acetoxi;

X² se selecciona independientemente entre halógeno, hidróxido o acetoxi;

R¹ se selecciona independientemente entre arilo y amina;

25 R² se selecciona independientemente entre alquilo y cicloalquilo;

30 R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquiloxi, alquilamino, aminodialquilo, hidroxialquilo, trialquilsililo, arildialquilsililo, alquiltio, cicloalquilo, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono; y

R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilalcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, trialquilsililo, dialquilarilfosfino, alquildiarilfosfino, triarilfosfino, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono.

35 Breve descripción de los dibujos

Las ventajas y características anteriores y otras se entenderán más completamente por la siguiente descripción detallada de realizaciones, con referencia a las figuras adjuntas, que deben ser consideradas de manera ilustrativa y no limitante, en las cuales:

40 la Figura 1 muestra la estructura del complejo 2b

la Figura 2 muestra la estructura del complejo 2f

la Figura 3 muestra la estructura del complejo 2g

la Figura 4 muestra la estructura del complejo 2n

la Figura 5 es una vista de la estructura molecular del complejo 2g, con esquema de etiquetado parcial de átomos y elipsoides de desplazamiento dibujados con un nivel de probabilidad del 50%

5

la Figura 6 es un gráfico que muestra la toxicidad de 2g

la Figura 7 es un espectro de RMN ¹H del complejo 2b

10

la Figura 8 es un espectro de RMN ¹³C del complejo 2b

la Figura 9 es un espectro de RMN ³¹P del complejo 2b

15

la Figura 10 es un espectro de RMN ¹H del complejo 2g

la Figura 11 es un espectro de RMN ¹³C del complejo 2g

la Figura 12 es un espectro de RMN ³¹P del complejo 2g

20

la Figura 13 es un espectro de RMN ³¹P del complejo 2f en 0,25 ml de CD₃CN/0,25 ml de tampón fosfato, a 37°C, tomado inmediatamente después de la disolución

la Figura 14 es un espectro de RMN ³¹P del complejo 2f en 0,25 ml de CD₃CN/0,25 ml de tampón fosfato, a 37°C, tomado 3 días después de la disolución

25

la Figura 15 es un espectro de RMN ³¹P del complejo 2f en 0,25 ml de CD₃CN y caldo de cultivo ISO en 0,25 ml de D₂O.

30

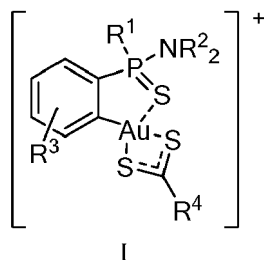
la Figura 16 es un espectro de RMN ³¹P del complejo 2f en 0,25 ml de CD₃CN y 1 equiv. de glutatión en 0,25 ml de H₂O.

la Figura 17 es un espectro de RMN ³¹P del complejo 2f en 0,25 ml de CD₃CN y 1 equiv. de ácido ascórbico en 0,25 ml de H₂O.

35

Descripción detallada de realizaciones preferidas

La presente invención versa en una primera realización sobre un complejo de oro(III) que tiene la fórmula (I):



en donde:

R¹ se selecciona independientemente entre arilo y amina

40

R² se selecciona independientemente entre alquilo y cicloalquilo

R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquiloxi, alquilamino, aminodialquilo, hidroxialquilo, trialquilsililo, arildialquilsililo, alquiltio, cicloalquilo, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono

45

R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilalcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, trialquilsililo, dialquilarilfosfino, alquildiarilfosfino, triarilfosfino, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono.

50

Los compuestos de fórmula (I) contienen una carga positiva y pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Por lo tanto, en el alcance de la invención también se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) en toda la descripción incluye una referencia a cualquier sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto de fórmula (I). La expresión "sales

farmacéuticamente aceptables”, usada en el presente documento, abarca cualquier sal, sin limitación alguna en la sal que pueda usarse, siempre y cuando estas sean aceptables para su administración a un paciente. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro, bromuro, malonato, piruvato, etc. Se prefiere el hexafluorofosfato.

5 En otra realización, la invención versa sobre compuestos de fórmula (I) que tienen una concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) de 0,125-0,5 mg/l para *S. aureus*, de 2-4 mg/l para *S. maltophilia* y de 1-2 mg/l para *H. influenzae*, siendo menores que las MIC de otros antibióticos usados en las infecciones de tratamiento causadas por estos microorganismos, como se describe en el Ejemplo 2 para *S. aureus*. Como se muestra en el ejemplo, los compuestos de la presente invención mostraron gran actividad antibacteriana contra una serie de cepas resistentes a metilicina, la clindamicina, la eritromicina y la ciprofloxacina, con valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) iguales o inferiores a 0,5 mg/l para todos los compuestos objeto de ensayo.

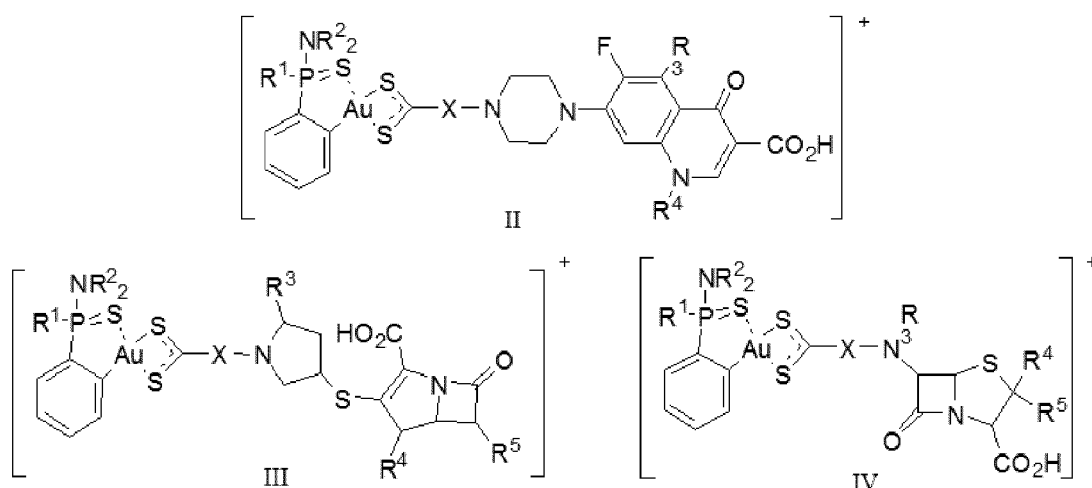
10 Por lo tanto, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una infección microbiana.

15 En otra realización, la presente invención versa sobre un compuesto de fórmula (I) para su uso como agente antimicrobiano para el tratamiento de un paciente humano o animal aquejado de una infección por microorganismos multirresistentes, incluyendo la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (I). Como se muestra en el Ejemplo 3, los compuestos de fórmula (I) han dado lugar a una toxicidad baja-nula en ratones a dosis superiores a 5 mg/kg de peso, muy por encima de la concentración a la que son activos.

20 En otra realización, debido a la gran actividad de los compuestos de fórmula (I) contra microorganismos multirresistentes, estos compuestos pueden usarse en combinación con otros antimicrobianos, normalmente antibióticos de amplio espectro, para potenciar así la eficacia antimicrobiana de la terapia. Los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse con cualquier tipo de agente antimicrobiano usado en la terapia, como (sin limitación) vancomicina, daptomicina, fosfomicina, ciprofloxacina o imipenem.

25 La combinación de compuestos de fórmula (I) con un agente antimicrobiano adicional puede lograrse administrando ambas sustancias como una combinación de dosis fija en forma posológica farmacéutica o, alternativamente, ambos fármacos pueden administrarse de forma independiente, según un régimen terapéutico combinado.

30 Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) puede combinarse con otro agente antibacteriano uniendo covalentemente ambos compuestos para formar una sola molécula. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede estar ligado a un compuesto antibacteriano de fluoroquinolona o a un derivado de carbapenem o de penicilina, según las fórmulas (II-IV).



35 En otra realización, se estudian las vías biosintéticas implicadas en la actividad antibacteriana del compuesto de fórmula (I). Su posible papel en la interacción con proteínas y enzimas intracelulares, en la catalización de diversos procesos intracelulares, en la capacidad de mutación del ADN bacteriano y/o en la sobreexpresión o la represión de genes y las consiguientes proteínas se estudia usando proteómica, genómica y planteamientos microscópicos.

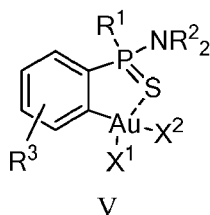
En otra realización, la presente invención versa sobre una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Otra realización de la presente invención versa sobre el uso de los compuestos de la presente invención para inhibir la formación o el desarrollo de un tapete microbiano, eliminar tapetes microbianos maduros y reducir la biomasa del tapete microbiano.

También se propone un procedimiento para inhibir la formación de tapetes microbianos que incluye la exposición de los tapetes microbianos formados a una cantidad efectiva del compuesto de la invención para su erradicación. Por ello, como se muestra en el Ejemplo 4, los compuestos de fórmula (I) tienen concentraciones inhibitorias mínimas de tapete microbiano (MBIC, por sus siglas en inglés) menores que los antibióticos usados en el tratamiento de estas infecciones, como en el caso del *S. aureus*.

En algunas realizaciones, se impregna o se deposita el compuesto de la invención en la superficie susceptible de formación de un tapete microbiano.

La superficie puede ser la superficie de un instrumento médico, tal como: equipos quirúrgicos, implantes o prótesis, catéteres (urinarios o venosos), *stents*, marcapasos, equipos de diálisis, válvulas cardíacas e instrumentos médicos de fijación (placas, tornillos, clavos, ...). Otra realización de la presente invención versa sobre un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) (definido anteriormente) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



en donde:

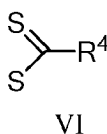
X¹ se selecciona independientemente entre halógeno, hidróxido o acetoxi

X² se selecciona independientemente entre halógeno, hidróxido o acetoxi

R¹ se selecciona independientemente entre arilo y amina

R² se selecciona independientemente entre alquilo y cicloalquilo

R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquiloxi, alquilamino, aminodialquilo, hidroxialquilo, trialquilsililo, arildialquilsililo, alquiltio, cicloalquilo, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono, con un compuesto de fórmula (VI)

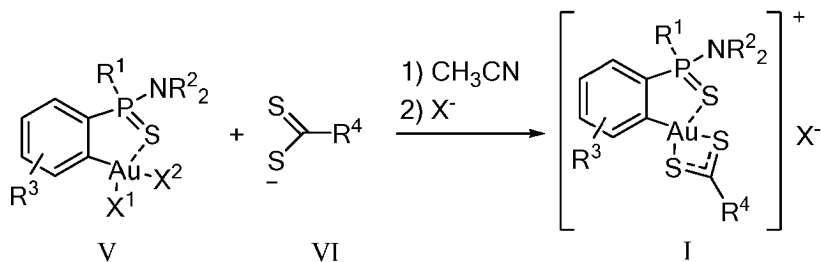


en donde:

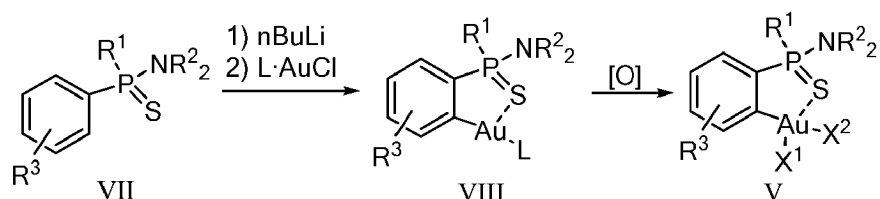
R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilalcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, trialquilsililo, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, triarilfosfina, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono,

y la subsiguiente formación de una sal o solvato farmacéuticamente estable del complejo resultante mediante el tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico o sus correspondientes sales.

El procedimiento puede representarse según el Esquema I:



La presente invención también versa sobre un procedimiento para la preparación de un compuesto V, consistente en la ortometalación de un marco de amidas tiofosfínicas o tiofosfónicas, seguida por la transmetalación con una sal de oro(I) y su oxidación a oro(III), como se representa en el Esquema II:



en donde:

L se selecciona independientemente entre una fosfina terciaria (Flower, KR, et al. Dalton Transactions 2010, 39, 3509-3520), una arsina terciaria (Peña-López, M, et al Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 1686-1694) o un tioéter (Espineta, P, Organometallics, 2000, 19, 290-295).

Debería mencionarse que el derivado del compuesto V en donde $R^1 = \text{NEt}_2$, $\text{N}(\text{R}^2)_2 = \text{NEt}_2$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{Cl}$ ya fue sintetizado por Kilpin, K.J. et al. (Dalton Trans. 2010, 39, 1855-1864) mediante intercambio Hg(II)/Au(III); es decir, un procedimiento diferente del procedimiento descrito en la presente solicitud de patente (intercambio Sn(IV)/Au(III)).

El agente oxidante se selecciona entre X_2 (Viente, J, Arcas, A, Marc, M, J. Organomet. Chem 1986, 309, 3689-378), PhIX_2 (Hofer, M., Gómez-Bengoia, E, Nevado, C, Organometallics 2014, 33, 1328-1332) o CF_3I (Winston, MS, Wolf, WJ, Toste, FD, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 7777-7782).

Alternativamente, el complejo (V) puede prepararse mediante reacciones metatéticas de boro/Au(III) usando el correspondiente derivado ortoborado de amida VII fosfinitoica (Price, GA, et al. Dalton Trans., 2011, 40, 11696-11697).

Los compuestos la presente invención, así como los intermedios, pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el presente documento o con pequeñas variaciones de los mismos, así como mediante procedimientos alternativos.

Aspectos adicionales de la invención versan sobre la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en condiciones fisiológicas y en presencia de agentes reductores clásicos y de albúmina sérica humana.

Ejemplos

Se han incluido los ejemplos siguientes para describir adicionalmente protocolos para la síntesis y la evaluación de los complejos de oro(III). Debería hacerse notar que estos ejemplos se han incluido con fines ilustrativos, y no se contempla que limiten el alcance de la invención.

Síntesis de complejos de oro(III)

Todas las reacciones se realizaron en atmósfera inerte, en matraces Schlenk secados de antemano. Se destiló CH_3CN en presencia de P_2O_5 y se desgasificó antes de su uso. Se usaron reactivos comerciales tal como se recibieron.

Síntesis de complejos 2: A una solución del complejo 1 de Au(III) (0,20 mmol) en CH_3CN (6 ml), se le añadió el correspondiente sal ditiocarbamato (0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. Tras la adición de hexafluorofosfato de potasio saturado acuoso, se filtró el sólido resultante y el residuo se lavó con agua y éter dietílico, dando complejos 2 como sólidos amarillos brillantes. En la Tabla 1 se representan los datos analíticos más relevantes de los complejos seleccionados de oro(III).

Experimentos de RMN

Se obtuvieron espectros de RMN en un Bruker Avance III HD 300 (^1H 300,13 MHz; ^{13}C 75,47 MHz; ^{31}P 121,49 MHz) y un Bruker Avance III HD 500 (^1H 500,13 MHz; ^{13}C 125,76 MHz; ^{31}P 202,46 MHz). Los desplazamientos químicos se dan en ppm usando tetrametilsilano (TMS) para ^1H y ^{13}C como estándares internos y 85% de H_3PO_4 para ^{31}P como estándar externo. Se obtuvieron espectros de RMN ^1H , $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ y ^{31}P de todos los crudos de reacción en CDCl_3 o CD_3CN como disolvente. Se usan las siguientes abreviaturas para indicar la multiplicidad de señal: s - singlete, d - doblete, t - triplete, q - cuadruplete y sep - septete.

Todos los espectros de RMN soportaban las estructuras de los compuestos sintetizados.

Espectrometría de masas

Se registraron espectros de masas de alta resolución (HRMS, por sus siglas en inglés) en un Agilent Technologies LC/MSD-TOF y un espectrómetro HP 1100 MSD usando ionización por electropulverización.

Los complejos auracíclicos 2 también se caracterizaron a través de espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización (ESIMS, por sus siglas en inglés), que muestra un fuerte pico debido al catión oro. Las agrupaciones isotópicas calculas estuvieron en excelente acuerdo con las experimentales.

Tabla 1

| Estructura | Nombre/Datos analíticos |
|------------|---|
| Figura 1 | Hexafluorofosfato de [oro(III) 2-((diisopropilamino)(fenil)fosforotioil)fenil] (dietilditiocarbamato)] |
| | RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,20 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 1,30 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 1,37 (q, ³ J _{HH} 7,0 Hz, 6H), 1,32 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 3,66-3,85 (m, 6H), 7,36 (ddd, 1H, ³ J _{HH} 7,8 Hz, ⁴ J _{PH} 3,6 Hz, ⁴ J _{HH} 1,2 Hz), 7,47 (tt, 1H, ³ J _{HH} 7,4 Hz, ⁵ J _{PH} 1,7 Hz, ⁴ J _{HH} 1,7 Hz), 7,54-7,70 (m, 4H), 7,77 (ddd, 1H, ³ J _{PH} 10,2 Hz, ³ J _{HH} 7,6 Hz, ⁴ J _{HH} 1,6 Hz), 7,98-8,32 (m, 2H) ppm. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ 12,3, 12,4, 23,0 (d, ³ J _{PC} 3,0 Hz), 23,3 (d, ³ J _{PC} 3,3 Hz), 50,7 (d, ² J _{PC} 3,2 Hz), 127,4 (d, ¹ J _{PC} 101,8 Hz), 128,5 (d, ³ J _{PC} 11,9 Hz), 129,6 (d, ³ J _{PC} 13,7 Hz), 132,4 (d, ³ J _{PC} 17,0 Hz), 131,7 (d, ² J _{PC} 13,2 Hz), 133,4 (d, ² J _{PC} 11,8 Hz), 134,7 (d, ⁴ J _{PC} 3,1 Hz), 135,3 (d, ⁴ J _{PC} 3,5 Hz), 138,6 (d, ¹ J _{PC} 124,1 Hz), 143,7 (d, ² J _{PC} 28,0 Hz), 194,5 ppm. RMN ³¹ P (121 MHz, CDCl ₃) δ - 143,6 (h, ¹ J _{PF} 712,3 Hz), 76,4 ppm. |
| | HRMS (ESI ⁺) [M] ⁺ calculada para C ₂₁ H ₂₉ AuN ₂ PS ₃ , 661,1023; encontrada, 661,1019. |
| Figura 2 | Hexafluorofosfato de [oro(III) 2-((diisopropilamino)(fenil)fosforotioil)fenil] (pirrolidin-1-ditiocarbamato)] |
| | RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,23 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 1,32 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 2,16-2,23 (m, 4H), 3,65-3,90 (m, 4H), 3,65-3,90 (m, 6H), 7,33 (ddd, ³ J _{HH} 7,8 Hz, ³ J _{PH} 3,6 Hz, ⁴ J _{HH} 1,7 Hz, 1 H), 7,46 (ttt, ³ J _{HH} 7,5 Hz, ³ J _{PH} 7,5 Hz, ⁴ J _{HH} 1,7 Hz, 1H), 7,54-7,79 (m, 5H), 8,02-8,17 (m, 2H) ppm. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) 23,1 (d, ³ J _{PC} 3,1 Hz), 23,4 (d, ³ J _{PC} 3,4 Hz), 24,0, 24,2, 50,7 (d, ² J _{PC} 3,3 Hz), 51,0, 51,6, 127,4 (d, ¹ J _{PC} 101,7 Hz), 128,4 (d, ³ J _{PC} 12,0 Hz), 129,6 (d, ³ J _{PC} 13,6 Hz), 132,6 (d, ³ J _{PC} 16,7 Hz), 133,1 (d, ² J _{PC} 12,2 Hz), 133,4 (d, ² J _{PC} 11,8 Hz), 134,7 (d, ⁴ J _{PC} 3,1 Hz), 135,3 (d, ⁴ J _{PC} 3,6 Hz), 138,4 (d, ¹ J _{PC} = 124,0 Hz), 144,1 (d, ² J _{PC} 27,7 Hz), 191,2 ppm. RMN ³¹ P (121 MHz, CDCl ₃) δ -143,6 (h, ¹ J _{PF} 712,5 Hz), 76,2 ppm. |
| | HRMS (ESI ⁺) [M] ⁺ calculada para C ₂₃ H ₃₁ AuN ₂ PS ₃ , 659,1047; encontrada, 659,1043. |
| Figura 3 | Hexafluorofosfato de [oro(III) 2-((diisopropilamino)(fenil)fosforotioil)fenil] (piperidin-1-ditiocarbamato)] |
| | RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,17 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 1,26 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 1,71-1,75 (m, 6H), 3,75 (dh, ² J _{HH} 18,2 Hz, ³ J _{HH} 6,8 Hz, 2H), 3,87-3,93 (m, 6H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,82 (td, 1H, ³ J _{HH} 7,4 Hz, ⁴ J _{HH} 1,7 Hz), 7,43-7,45 (m, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H) ppm. RMN ¹³ C (150 MHz, DMSO-d ₆) 23,0 (d, ³ J _{PC} 3,0 Hz), 23,2 (d, ³ J _{PC} 3,2 Hz), 23,9, 25,6, 25,7, 50,7 (d, ² J _{PC} 3,0 Hz), 51,0, 51,1, 127,8 (d, ¹ J _{PC} 101,3 Hz), 128,9 (d, ³ J _{PC} 12,0 Hz), 130,1 (d, ³ J _{PC} 13,6 Hz), 132,8 (d, ³ J _{PC} 16,7 Hz), 133,8 (d, ² J _{PC} 12,0 Hz), 134,2 (d, ² J _{PC} 12,5 Hz), 135,3 (d, ⁴ J _{PC} 3,0 Hz), 136,0 (d, ⁴ J _{PC} 3,5 Hz), 139,0 (d, ¹ J _{PC} = 123,7 Hz), 144,1 (d, ² J _{PC} 28,0 Hz), 190,6 ppm. RMN ³¹ P (121 MHz, CD ₃ CN) δ -143,9 (h, ¹ J _{PF} 706,2 Hz), 75,6 ppm. |
| | HRMS (ESI ⁺) [M] ⁺ calculada para C ₂₄ H ₃₃ AuN ₂ PS ₃ , 673,1204; encontrada, 673,1244. |
| Figura 4 | Hexafluorofosfato de [oro(III) 2-((diisopropilamino)(fenil)fosforotioil)fenil] (1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-4-ditiocarbamato-1-il)-quinolin-3-ácido carboxílico)] |
| | RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,17 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 1,26 (d, ³ J _{PH} 6,8 Hz, 6H), 1,71-1,75 (m, 6H), 3,75 (dh, ² J _{HH} 18,2 Hz, ³ J _{HH} 6,8 Hz, 2H), 3,87-3,93 (m, 6H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,82 (td, 1H, ³ J _{HH} 7,4 Hz, ⁴ J _{HH} 1,7 Hz), 7,43-7,45 (m, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H) ppm. RMN ¹³ C (150 MHz, DMSO-d ₆) 8,1, 23,0 (d, ³ J _{PC} 3,3 Hz), 23,2 (d, ³ J _{PC} 3,2 Hz), 48,8, 49,2, 49,4, 50,7 (d, ² J _{PC} 2,9 Hz), 107,0, 111,8, 111,9, 127,5, 128,2, 129,0 (d, ³ J _{PC} 11,9 Hz), 130,1 (d, ³ J _{PC} 13,6 Hz), 132,8 (d, ³ J _{PC} 16,8 Hz), 133,8 (d, ² J _{PC} 12,0 Hz), 134,2 (d, ² J _{PC} 12,4 Hz), 135,3 (d, ⁴ J _{PC} 3,0 Hz), 136,2 (d, ⁴ J _{PC} 3,6 Hz), 138,8, 138,9 (d, ¹ J _{PC} = 123,7 Hz), 144,1 (d, ² J _{PC} 27,7 Hz), 147,8, 151,8, 153,4, 175,5, 166,8, 193,2 ppm. RMN ³¹ P (121 MHz, CD ₃ CN) δ -114,6 (h, ¹ J _{PF} 713,2 Hz), 70,9, 76,2 ppm. |
| | HRMS (ESI ⁺) [M] ⁺ calculada para C ₃₆ H ₄₀ AuFN ₄ O ₃ PS ₃ , 919,1650; encontrada, 919,1667. |

Como ejemplos representativos, en las Figuras 7 a 12 se muestran espectros de RMN para los compuestos 2b y 2g: Espectros de RMN ¹H (Figura 7), ¹³C (Figura 8), ³¹P (Figura 9) de 2b; Espectros de RMN ¹H (Figura 10), ¹³C (Figura 11), ³¹P (Figura 12) de 2g.

5 Difracción de rayos X

Se recogieron datos de difracción de rayos X monocristal en un difractorómetro Bruker D8 Venture a 100 K, usando radiación CuK_α (λ = 1,54178 Å). La recogida de datos y el ajuste celular se llevaron a cabo con Bruker Instrument Service v4.2.2. La corrección empírica de absorción multibarrido usando reflexiones equivalentes se llevó a cabo con el programa SADABS. La solución de la estructura y el ajuste por mínimos cuadrados de matriz completa basado en F² se llevaron a cabo con CRYSTALS (Betteridge, PW, Carruthers, JR, Cooper, RI, Prout, K, Watkin, DJ, J. Appl. Cryst. 2003 36, 1487). Todos los átomos, salvo el hidrógeno, se ajustaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno fueron tratados por una mezcla de ajuste independiente y restringido. En la Tabla 2 se dan un resumen de datos cristalográficos y detalles de ajuste para el compuesto 2g. La Figura 5 se dibujó usando el programa PLATON. En la Tabla 3 se dan distancias de unión y ángulos de unión seleccionados.

15

Tabla 2

| | | | |
|------------------------|----------------|--------------------------|-------------|
| Precisión de la unión: | C-C = 0,0077 Å | Longitud de onda=1,54180 | |
| Célula: | a=13,2542(4) | b=25,8434(7) | c=8,9111(3) |

| | | | |
|---|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| | alfa=90 | beta=101,5753(13) | gamma=90 |
| Temperatura: | 100 K | | |
| | Calculado | | Documentado |
| Volumen | 2990,27(16) | | 2990,27(10) |
| Grupo espacial | P 21/c | | P 1 21/c 1 |
| Grupo de Hall | -P 2ybc | | ? |
| Fórmula del resto | C24 H33 Au N2 P S3, F6 P | | C4 H5,50 Au0,17 F1 N0,33 P0,33 S0,50 |
| Fórmula de suma | C24 H33 Au F6 N2 P2 S3 | | C4 H5,50 Au0,17 F1 N0,33 P0,33 S0,50 |
| Mr | 818,61 | | 136,44 |
| Dx,g cm-3 | 1,818 | | 1,818 |
| Z | 4 | | 24 |
| Mu (mm-1) | 12,719 | | 12,719 |
| F000 | 1608,0 | | 1608,0 |
| F000' | 1600,63 | | |
| h,k,lmax | 15,30,10 | | 15,30,10 |
| Nref | 4950 | | 4937 |
| Tmín,Tmáx | 0,433, 0,579 | | 0,560, 0,760 |
| Tmín' | 0,201 | | |
| Procedimiento de corrección = Límites numéricos T documentados: Tmín=0,560 Tmáx=0,760 CorrAbs = GAUSSIANA | | | |
| Completitud de datos= 0,997 | | Zeta(máx)= 63,813 | |
| R(reflexiones)= 0,0283(4349) | | wR2(reflexiones)=0,0632(4914) | |
| S = 0,985 | | Npar= 443 | |

Tabla 3

| <i>Longitudes de unión</i> | | | |
|----------------------------|-----------|-------------|------------|
| Au1-S2 | 2,330(11) | Au1-S25 | 2,317(12) |
| Au1-S23 | 2,058(18) | Au1-C12 | 2,058(5) |
| <i>Ángulos de unión</i> | | | |
| S2-Au1-S23 | 97,64(4) | S2-Au1-C12 | 90,68(13) |
| S23-Au1-S25 | 74,99(4) | C12-Au1-S23 | 171,69(13) |
| S4-Au1-S25 | 172,42(4) | S2-Au1-C24 | 134,35(16) |

Estudios de estabilidad de los complejos 2 de oro(III)

5 Se mezcló una solución del compuesto 2f en CD₃CN (0,25 ml) con 0,25 ml de tampón fosfato salino (pH 7,4) en D₂O y la mezcla se monitorizó a 37°C durante tres días mediante espectroscopia de RMN ¹H y ³¹P. Como se ilustra en las Figuras 13 y 14, la señal de la RMN ³¹P del complejo permaneció inalterada durante el periodo de tres días. Tales observaciones muestra una evidencia sustancial de la estabilidad de los complejos 2 en condiciones fisiológicas.

Los complejos 2 también son estables en las condiciones usadas para los ensayos de actividad biológica, como ponen de manifiesto por espectros de RMN ³¹P de una solución del compuesto 2f en CD₃CN (0,25 ml) y 0,25 ml de caldo de cultivo ISOsensitest preparado en D₂O (Figura 15).

10 Para obtener una imagen más completa de la estabilidad y el comportamiento en solución de estos compuestos 2 de oro(III), también se examinaron los cambios espectrales producidos por la adición de agentes reductores clásicos, concretamente glutatión (GSH) y ácido ascórbico (AsAc, abreviatura inglesa). Por ello, se mezclaron soluciones del compuesto 2f en CD₃CN (0,25 ml) con soluciones que contenían cantidades equimolares ya fuera de GSH o de AsAc en 0,25 ml de H₂O. Los espectros de RMN ³¹P indicaron claramente que el complejo de oro mantuvo su integridad química, como ponen de manifiesto los espectros de RMN presentados en las Figuras 16 y 17.

Ejemplo 2. Actividad antimicrobiana

| Cepa | Perfil de resistencia | MIC de la fórmula (l) (mg/l) | MIC de la ciprofloxacina (Cip) (mg/l) | MIC de la levofloxacina (Lvx) (mg/l) |
|--------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| MRSA 1 | Cip, Cli, Eri, Pen, Lvx | 0,25 | 128 | 128 |
| MRSA 2 | Gen, Cip, Cli, Eri, Pen, Lvx | 0,25 | 16 | 64 |

| Cepa | Perfil de resistencia | MIC de la fórmula (I) (mg/l) | MIC de la ciprofloxacina (Cip) (mg/l) | MIC de la levofloxacina (Lvx) (mg/l) |
|--|-----------------------|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| MRSA, <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina; Cip, ciprofloxacina; Cli, clindamicina; Eri, eritromicina; Pen, penicilina; Lvx, levofloxacina; Gen, gentamicina. | | | | |

Este ejemplo puso de manifiesto la gran actividad antibacteriana mostrada por el compuesto de fórmula (I) en comparación con Cip y Lvx, agentes antimicrobianos ambos usados para el tratamiento de infecciones causadas por MRSA. Los compuestos son activos a concentraciones hasta 9 veces inferiores (MIC 128 mg/l para Cip, en contraposición con 0,25 mg/l para el compuesto de fórmula (I)) que estos agentes antimicrobianos.

5 Ejemplo 3. Ensayo de toxicidad *in vivo*

Tratamiento: Dosis intravenosa única (100 µl) de 2-10 mg/kg de los compuestos 2 (o de fórmula (I)) y DMSO en grupos de control como vehículo.

10 Desarrollo: Los animales se monitorizaron durante 2 semanas tras la inoculación del tratamiento. Se verificaron signos de toxicidad como reducción en peso, pelaje erizado, movilidad reducida y epífora ocular. Los animales se pesaron cada día hasta el fin del experimento. Se consideró criterio de punto final una disminución del 80% del peso inicial del ratón.

Resultado: No se observó ninguna diferencia significativa en peso en la dosis de 2 mg/kg de la molécula con respecto al grupo de control; véase la Figura 6.

Ejemplo 4. Actividad antitapete microbiano

| Cepa | Perfil de resistencia | MBIC de la fórmula (I) (mg/l) | MBIC de la ciprofloxacina (Cip) (mg/l) | MBIC de la levofloxacina (Lvx) (mg/l) |
|--|------------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------------|
| MRSA 1 | Cip, Cli, Eri, Pen, Lvx | 1 | 256 | >256 |
| MRSA 2 | Gen, Cip, Cli, Eri, Pen, Lvx | 1 | 256 | 128 |
| MRSA, <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina; Cip, ciprofloxacina; Cli, clindamicina; Eri, eritromicina; Pen, penicilina; Lvx, levofloxacina; Gen, gentamicina. | | | | |

15 Este ejemplo puso de manifiesto la gran actividad antitapete microbiano mostrada por el compuesto de fórmula (I) en comparación con Cip y Lvx. Los compuestos son activos a concentraciones hasta 8 veces inferiores (MIC 256 mg/l para Cip, en contraposición con 1 mg/l para el compuesto de fórmula (I)) que estos agentes antimicrobianos.

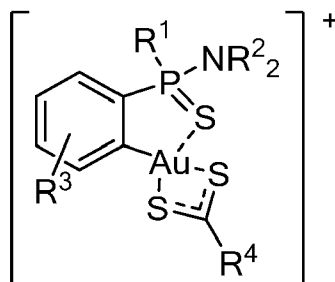
Lo anterior describe realizaciones de la presente invención.

El alcance de la presente invención se define en el siguiente conjunto de reivindicaciones.

20

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de oro(III) que tiene la fórmula (I):



I

en donde:

R¹ se selecciona independientemente entre arilo y amina;

R² se selecciona independientemente entre alquilo y cicloalquilo;

R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquiloxi, alquilamino, aminodialquilo, hidroxialquilo, trialquilsililo, arildialquilsililo, alquiltio, cicloalquilo, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono; y

R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilalcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, trialquifosfino, dialquilarilfosfino, alquidiarilfosfino, triarilfosfino, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono.

2. El complejo de oro(III) de la reivindicación 1 que, además, incluye, un complejo con dos estructuras de tipo (I) conectadas por un anillo de piperazina.

3. El complejo de oro(III) de la reivindicación 2 que, además, incluye complejos homo y heterobinucleares de tipo (I) en donde R⁴ tiene posiciones de coordinación con otro metal.

4. El complejo de oro(III) de la reivindicación 1 en donde R¹ incluye un fenilo; R² incluye un alquilo o un cicloalquilo; R³ incluye un hidrógeno; y R⁴ incluye una amina alifática.

5. El complejo de oro(III) de la reivindicación 4 en donde la amina alifática incluye enlaces NMe₂, NEt₂, N(CH₂Ph)₂, pirrolidilo, piperidinilo y azepanilo, o enlaces heterocíclicos que incluyen piperazinilo o morfolinilo.

6. Un conjugado que comprende el complejo de oro(III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un vehículo, preferiblemente un vehículo farmacéutico.

7. Una composición farmacéutica que comprende el complejo de oro(III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o el conjugado de la reivindicación 6 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. El complejo de oro(III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el conjugado de la reivindicación 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso como medicamento.

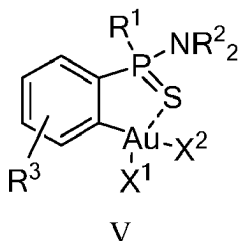
9. El complejo de oro(III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el conjugado de la reivindicación 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de infecciones.

10. El complejo de oro(III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el conjugado de la reivindicación 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de infecciones bacterianas.

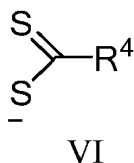
11. El complejo de oro(III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el conjugado de la reivindicación 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de infecciones bacterianas causadas por bacterias multiresistentes.

12. El uso del complejo de oro(III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, del conjugado de la reivindicación 6 o de la composición farmacéutica de la reivindicación 4 para inhibir la formación o el desarrollo de un tapete microbiano, para eliminar tapetes microbianos maduros y para reducir la biomasa del tapete microbiano.

13. Un proceso para preparar el complejo de oro(III) de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



con un compuesto de fórmula (VI)



5 y la subsiguiente formación de una sal o solvato farmacéuticamente estable del complejo resultante mediante el tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico o sus correspondientes sales, en donde:

X¹ se selecciona independientemente entre halógeno, hidróxido o acetoxi;

X² se selecciona independientemente entre halógeno, hidróxido o acetoxi;

10 R¹ se selecciona independientemente entre arilo y amina;

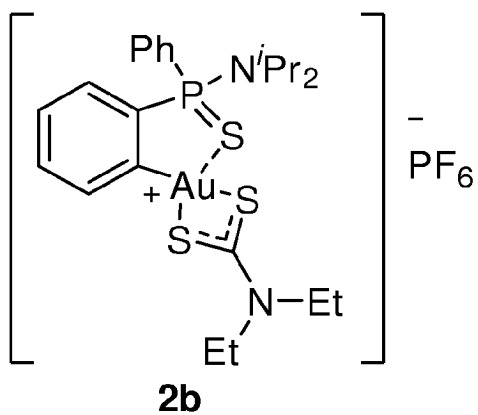
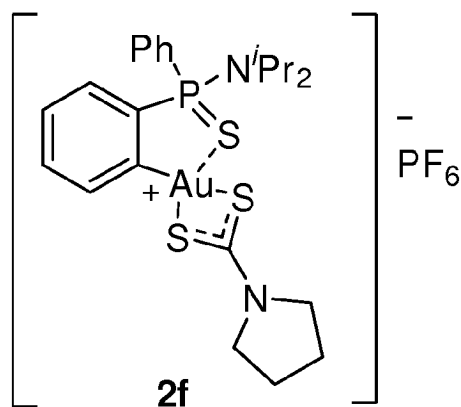
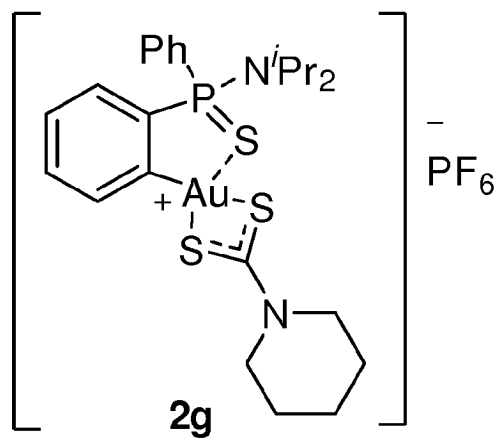
R² se selecciona independientemente entre alquilo y cicloalquilo;

15 R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquiloxi, alquilamino, aminodialquilo, hidroxialquilo, trialquilsililo, arildialquilsililo, alquiltio, cicloalquilo, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono; y

20 R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alquilalcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquiltio, trialquilsililo, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, triarilfosfina, arilo, heterociclo, policiclo, aminoácido, péptido y derivado de hidratos de carbono.

14. El proceso de la reivindicación 13 que, además, comprende la inclusión de un complejo con dos estructuras de tipo (I) conectadas por un anillo de piperazina y complejos homo y heterobinucleares de tipo (I), en donde R⁴ tiene posiciones de coordinación con otro metal.

25 15. El proceso de la reivindicación 13 o 14 en donde R¹ incluye un fenilo; R² incluye un alquilo o un cicloalquilo; R³ incluye un hidrógeno; y R⁴ incluye una amina alifática.

**Fig. 1****Fig. 2****Fig. 3**

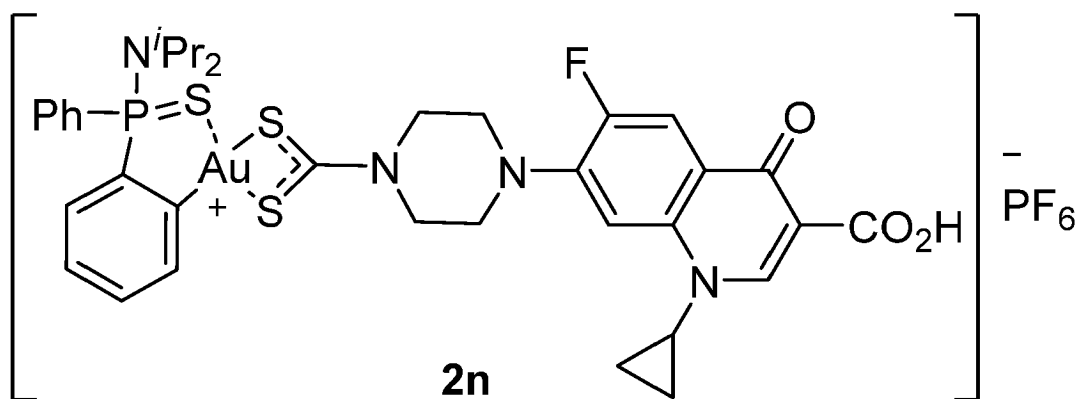


Fig. 4

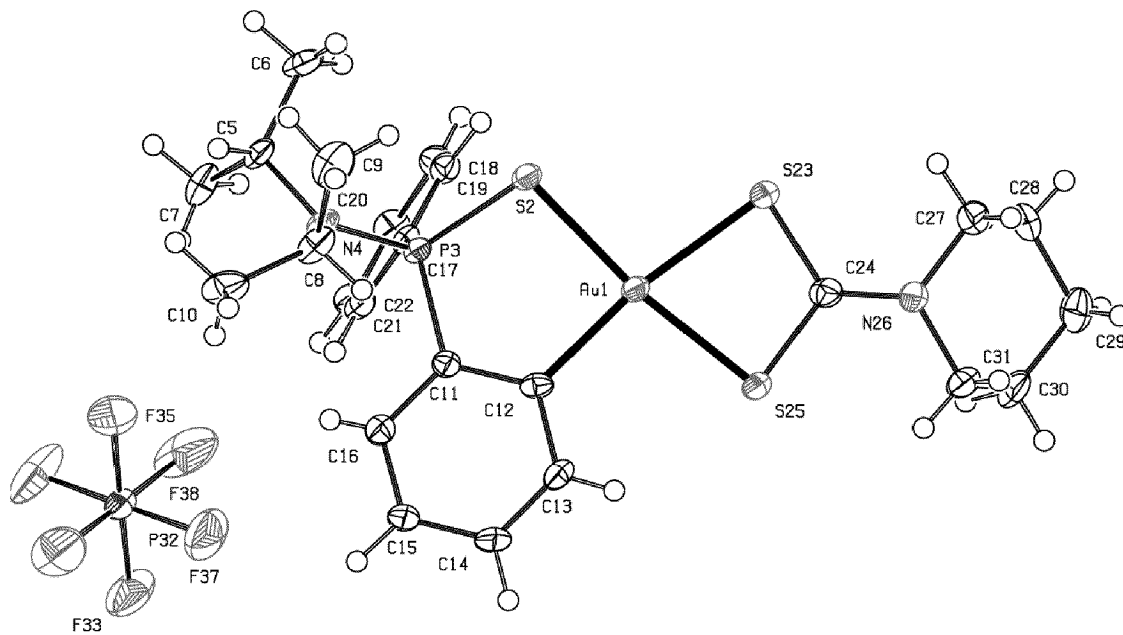


Fig. 5

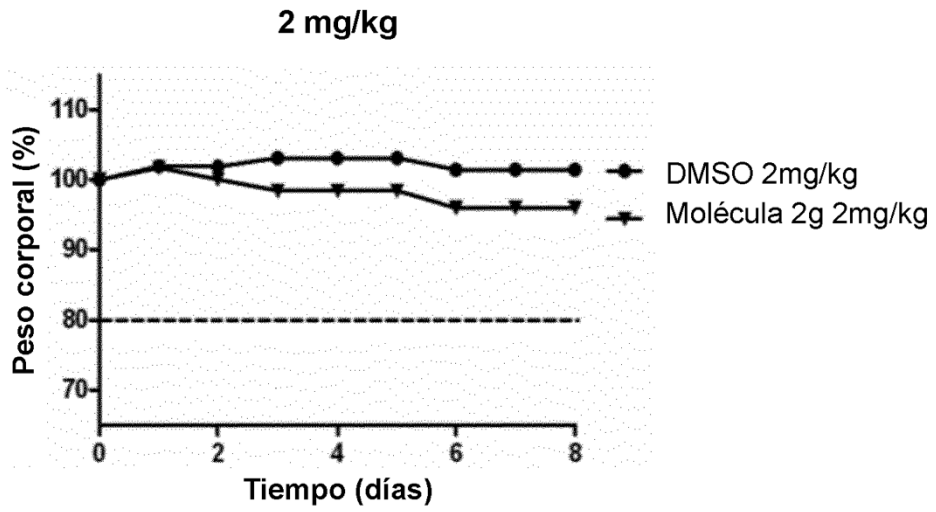


Fig. 6

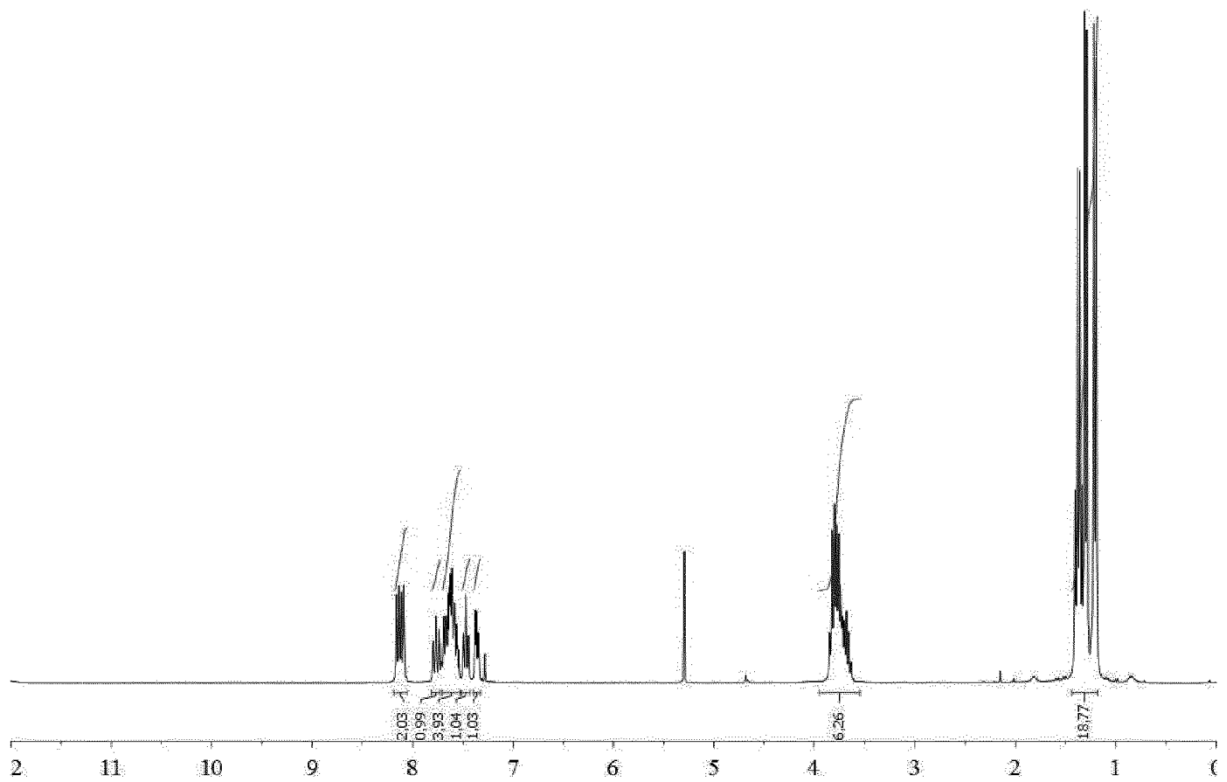


Fig. 7

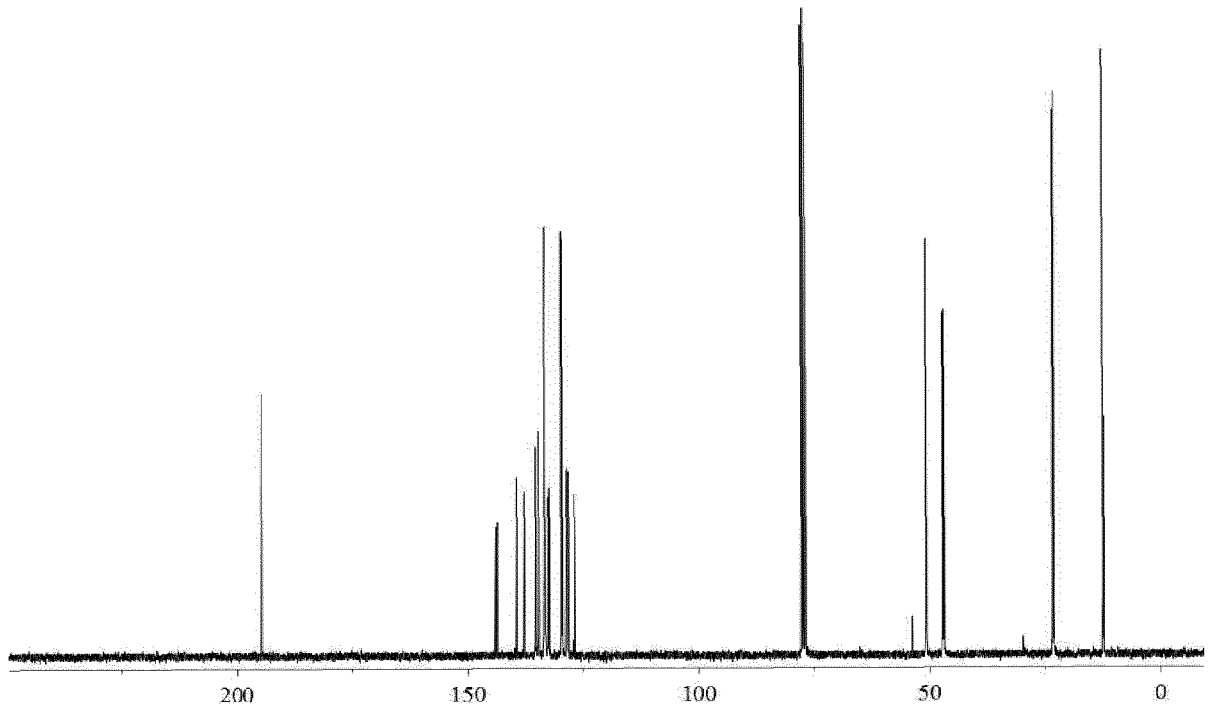


Fig. 8

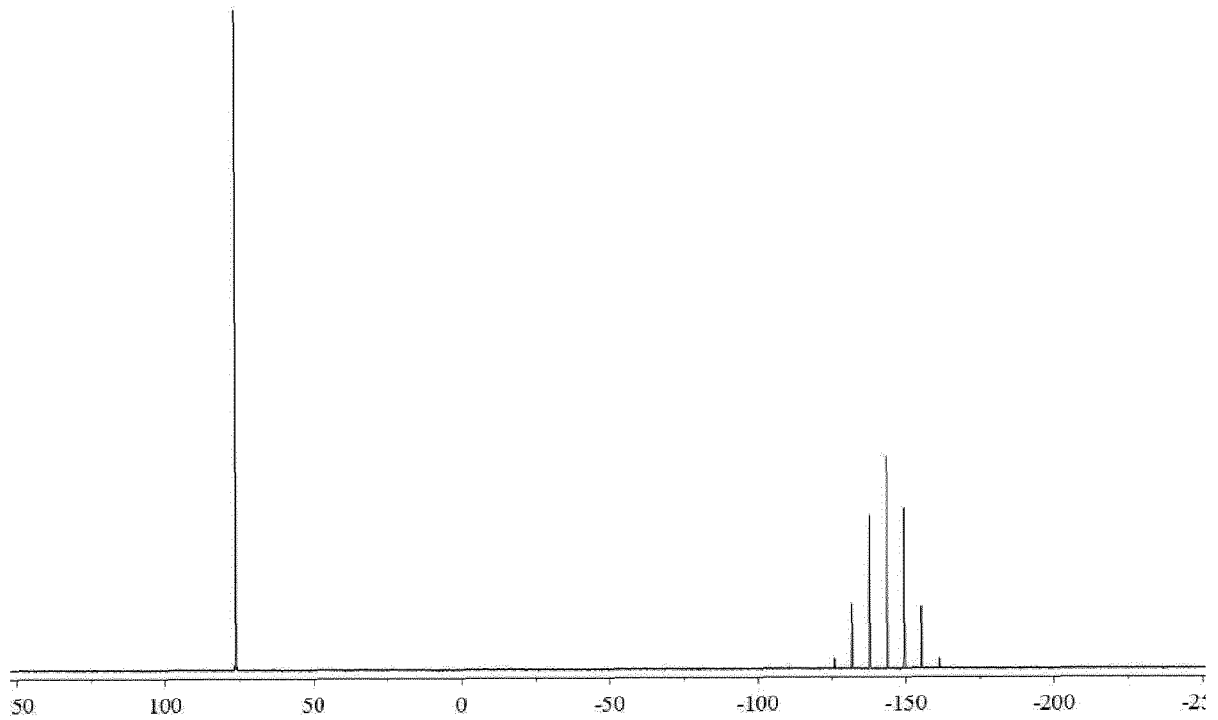


Fig. 9

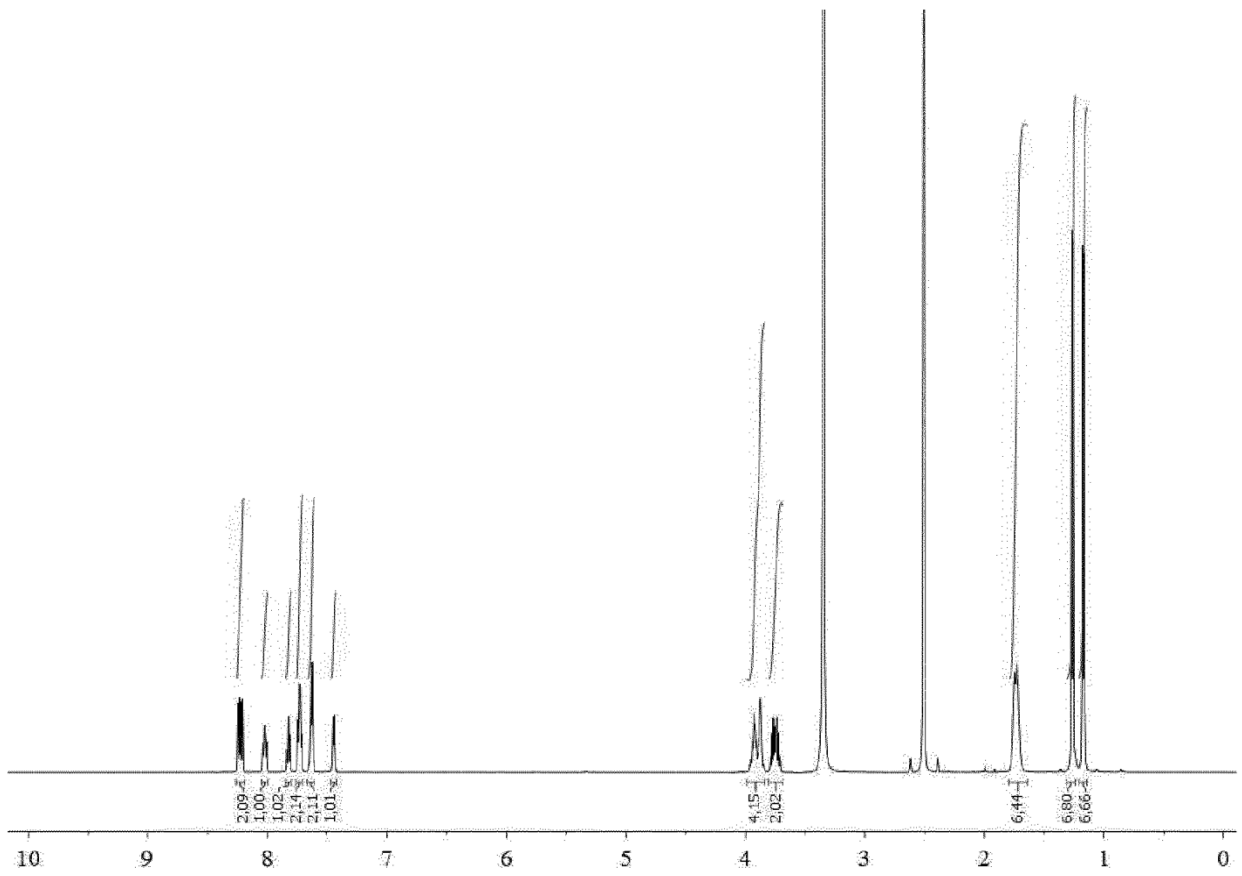


Fig. 10

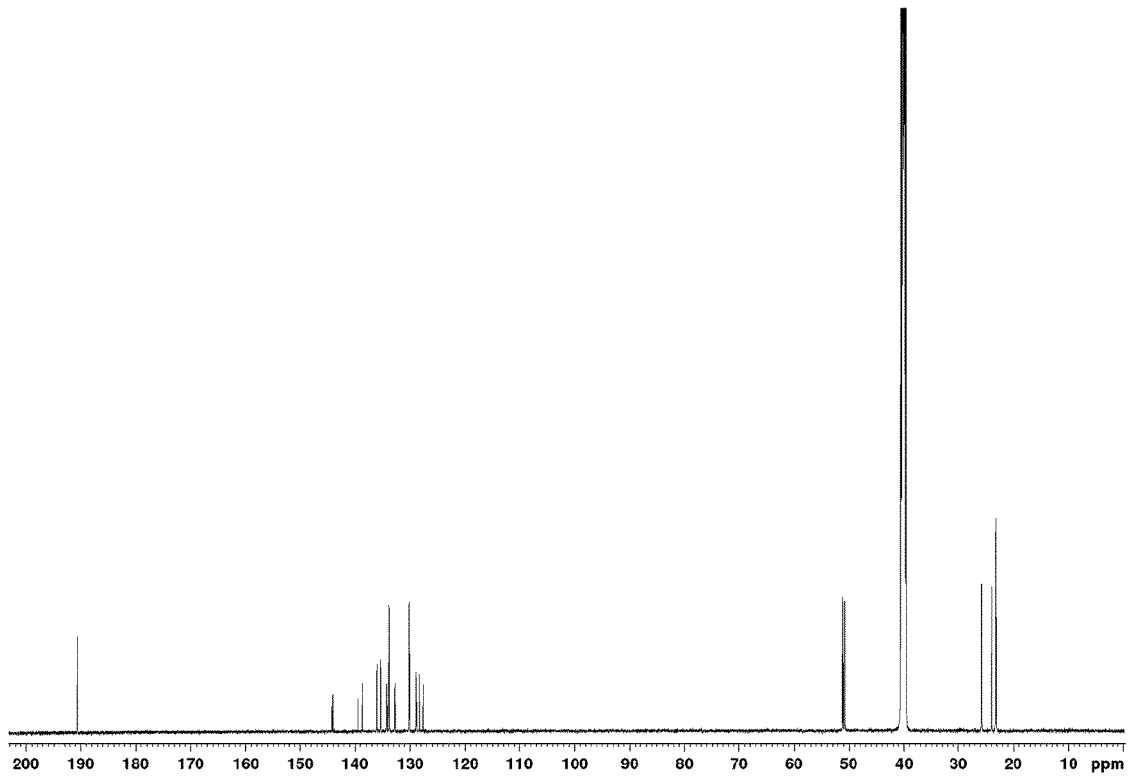


Fig. 11

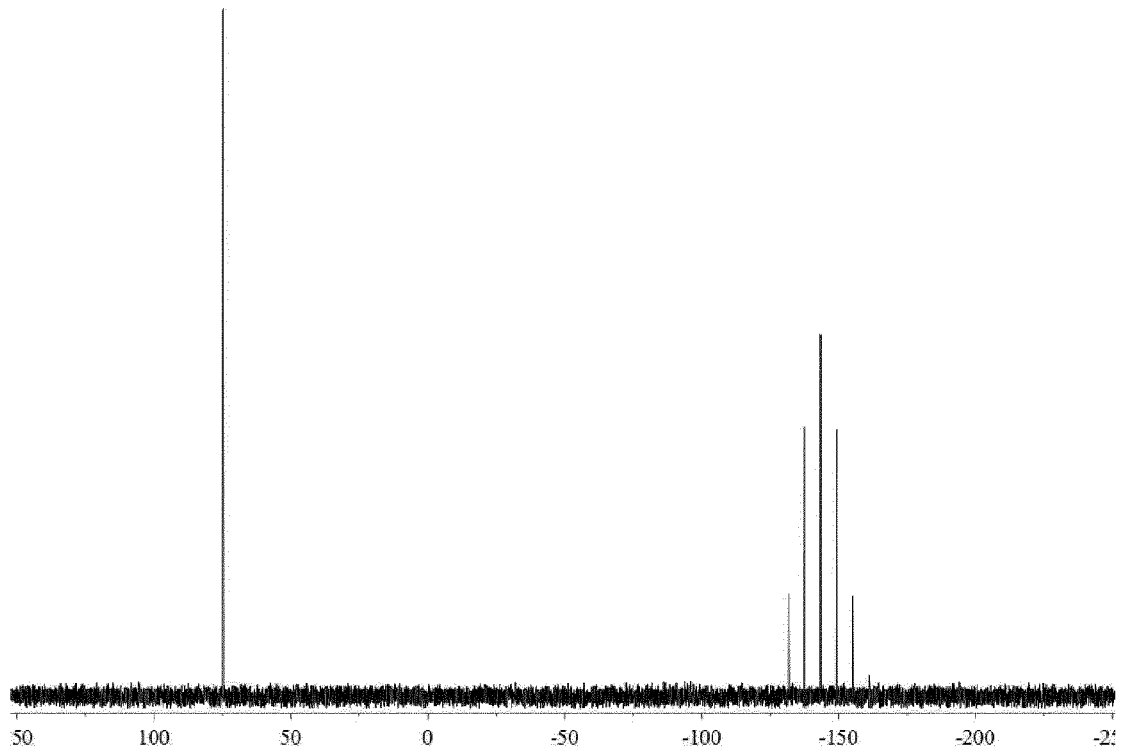


Fig. 12

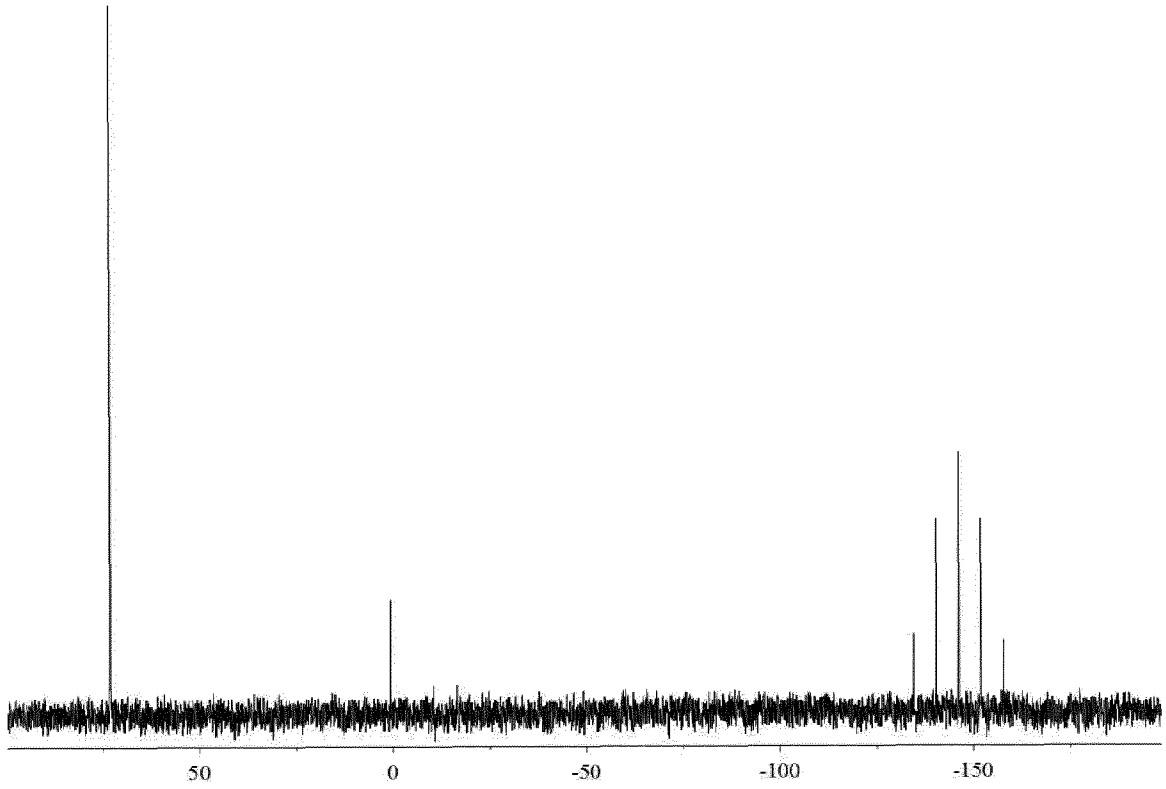


Fig. 13

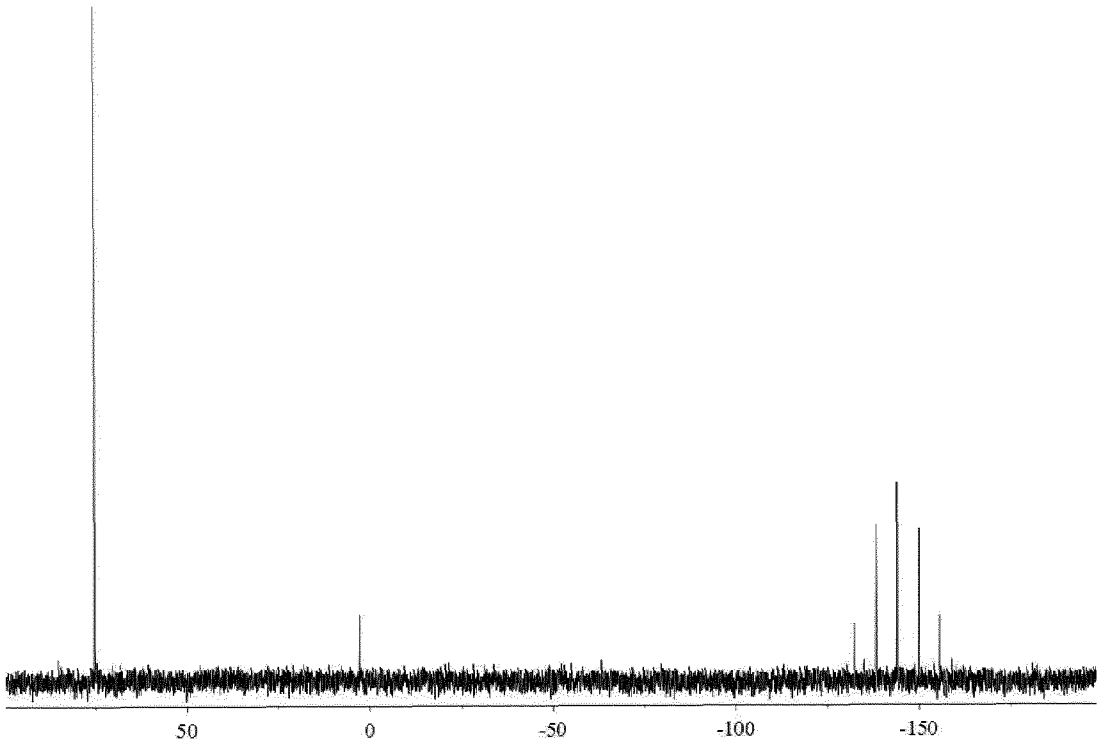


Fig. 14

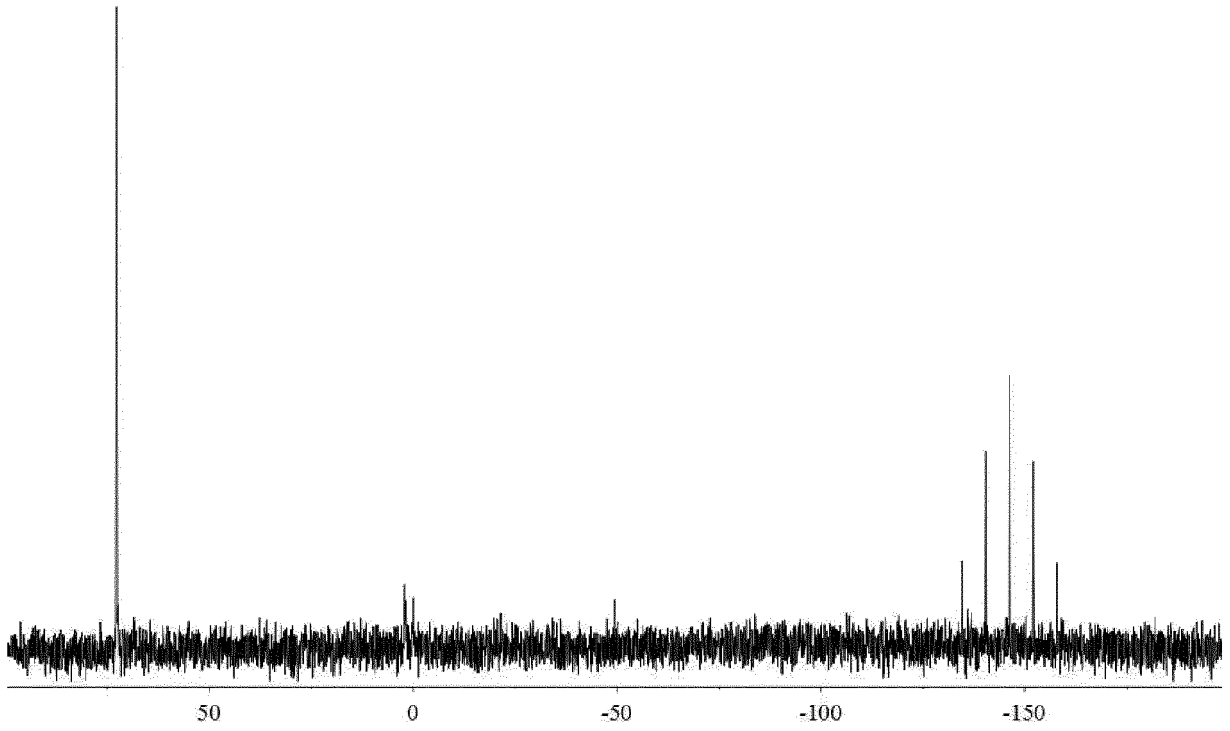


Fig. 15

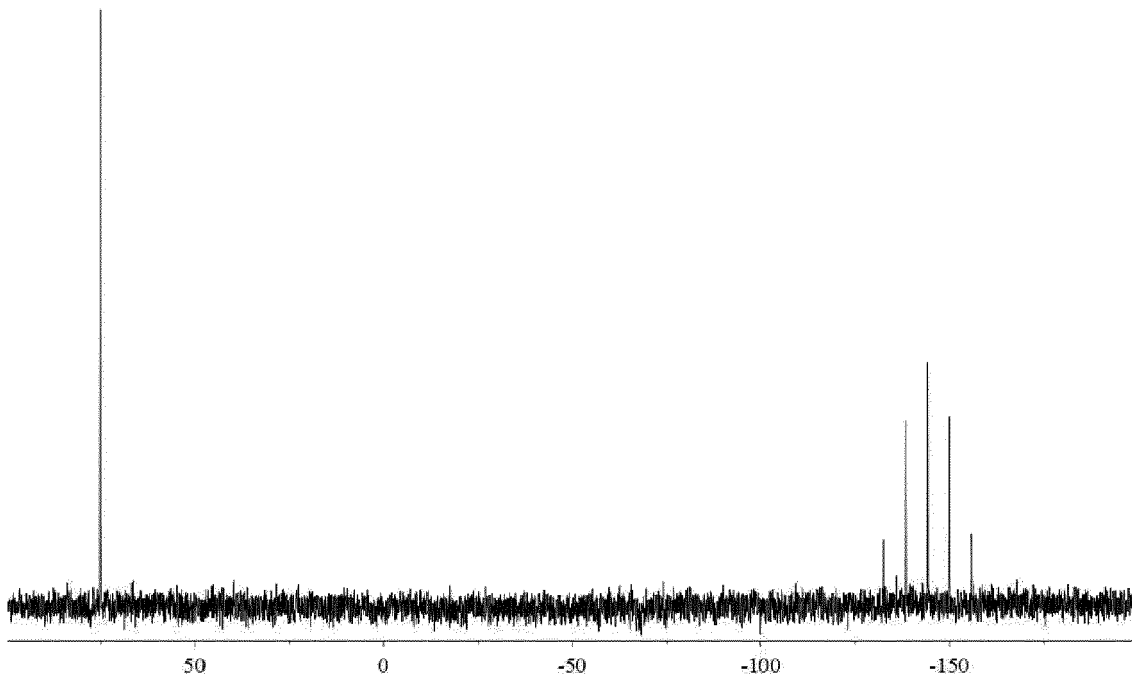


Fig. 16

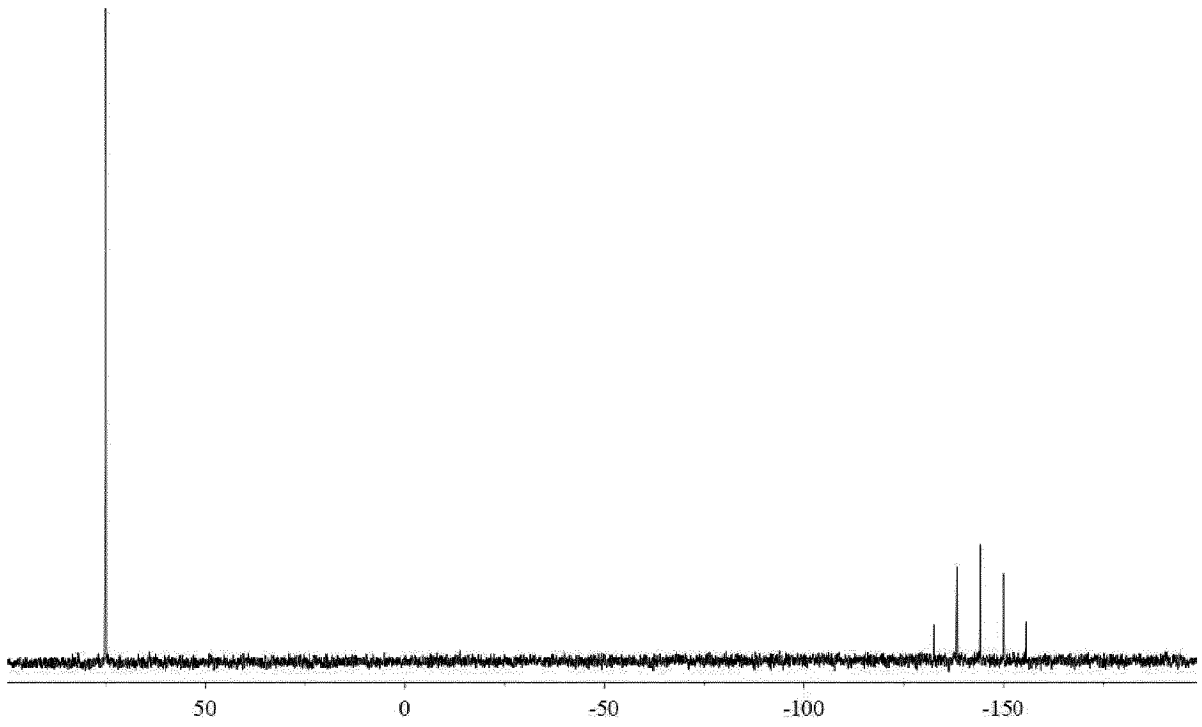


Fig. 17