



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 271 012**

⑯ Int. Cl.:

C07K 9/00 (2006.01)

A61K 38/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01934967 .9**

⑯ Fecha de presentación : **01.05.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1292612**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2003**

④ Título: **Derivados fosfonatos de glicopéptidos.**

⑩ Prioridad: **22.06.2000 US 213410 P**

⑬ Titular/es: **Theravance, Inc.**
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94044, US

④ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.04.2007**

⑦ Inventor/es: **Leadbetter, Michael, R. y**
Linsell, Martin, S.

④ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.04.2007**

⑩ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 271 012 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados fosfonatos de glicopéptidos.

5 **Antecedentes de la invención**

Campo de la invención

Esta invención se dirige a nuevos derivados de fosfonatos de antibióticos de glicopéptido y los compuestos relacionados. Esta invención se dirige también a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de fosfonatos de glicopéptido, a los procedimiento que usan dichos derivados de fosfonatos de glicopéptido como agentes antibacterianos, y a los procedimientos e intermedios útiles para preparar dichos derivados de fosfonatos de glicopéptido.

15 **Antecedentes**

Los glicopéptidos (por ejemplo los dalbahéptidos) son una clase bien conocida de antibióticos producida por diferentes microorganismos (ver *Glycopeptide Antibiotics*, editado por R. Nagarajan, Marcel Dekker, Inc. Nueva York (1994)). Estos compuestos complejos de péptidos multianillo son agentes antibacterianos muy efectivos frente la 20 mayoría de bacterias Gram-positivas. Aunque son potentes agentes antibacterianos, los antibióticos de glicopéptidos no se usan en el tratamiento de enfermedades bacterianas tan a menudo como otras clases de antibióticos, tales como las penicilinas semisintéticas, cefalosporinas y lincomicinas, debido a problemas relacionados con la toxicidad.

En los últimos años, sin embargo, se ha desarrollado la resistencia bacteriana frente a muchos antibióticos usados 25 de forma habitual (ver J. E. Geraci y col., *Mayo Clin. Proc.* **1983**, 58, 88-91; y M. Foldes, *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, 11, 21-26). Puesto que los antibióticos de glicopéptido son efectivos a menudo contra estas cepas resistentes de bacterias, los glicopéptidos tales como la vancomicina se han convertido en los fármacos de último recurso para tratar infecciones causadas por estos organismos. De manera reciente, sin embargo, ha aparecido la resistencia a la vancomicina en diferentes microorganismos, tales como enterococos resistentes a la vancomicina (VRE), que lleva a 30 mayores preocupaciones acerca de la capacidad de tratar de manera efectiva las infecciones bacterianas en el futuro (ver Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, *Infection Control Hospital Epidemiology*, **1995**, 17, 364-369; UN. P. Johnson y col., *Clinical Microbiology Rev.*, **1990**, 3, 280-291; G. M. Eliopoulos, *European J Clinical Microbiol.*, *Infection Disease*, **1993**, 12, 409-412; y P. Courvalin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1990**, 34, 2291-2296).

35 Se conocen en la técnica cierto número de derivados de la vancomicina y de otros glicopéptidos Por ejemplo, ver las Patentes de los Estados Unidos con números 4.639.433; 4.643.987; 4.497.802; 4.698.327; 5.591.714; 5.840.684; y 5.843.889. Otros derivados de glicopéptidos se describen en los documentos EP 0 802 199; EP 0 801 075; EP 0 667 353; WO 97/28812; WO 97/38702; WO 98/52589; WO 98/52592; y en *J. Amer. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 13107-13108; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12041-12047; y *J Amer. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4573-4590.

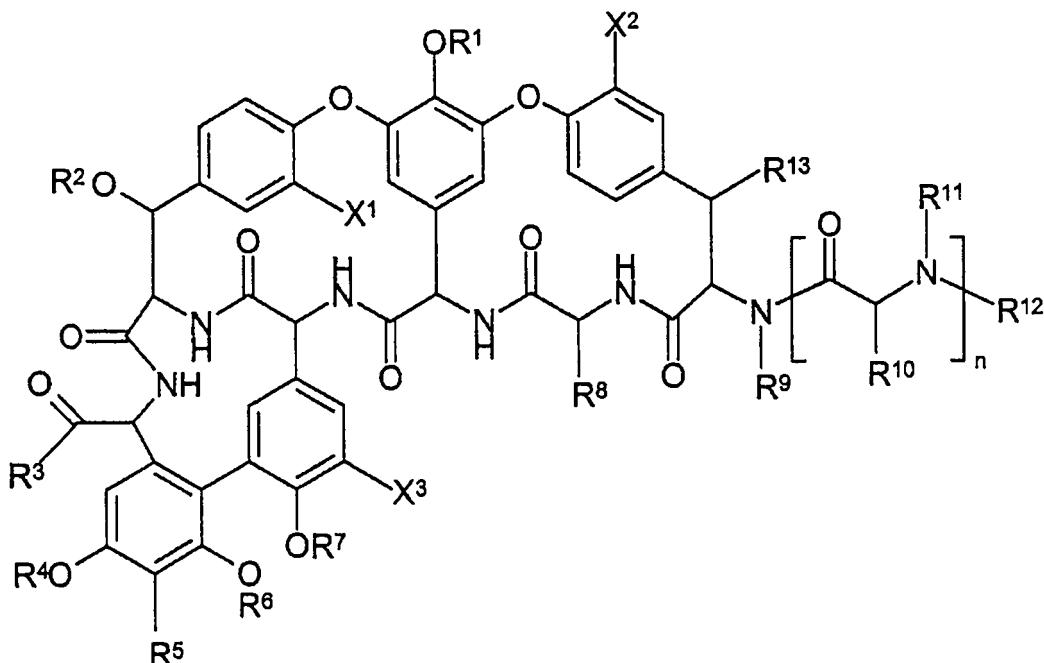
A pesar de las anteriores referencias descritas, existe en la actualidad una necesidad de nuevos derivados de glicopéptidos que tengan una actividad antibacteriana efectiva y un perfil de seguridad mejorado en mamíferos. De manera particular, existe una necesidad de derivados de glicopéptidos que sean efectivos frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos, entre los que se incluye los microorganismos resistentes a la vancomicina, y que tengan una 45 reducida acumulación en los tejidos y/o nefrotoxicidad.

Resumen de la invención

50 La presente invención proporciona nuevos derivados de fosfonato de glicopéptido que tengan una actividad antibacteriana muy efectiva y un perfil de seguridad mejorado en mamíferos. De manera más específica, los derivados de fosfonato de glicopéptido de la invención muestran de manera inesperada una reducida acumulación en los tejidos y/o nefrotoxicidad cuando se administran a un mamífero.

55 Esta invención proporciona algunos compuestos de glicopéptido sustituidos en el C-terminal y en el R-terminal (es decir el anillo de resorcinol) con un sustituyente que comprende uno o dos grupos fosfono(-PO₃H₂); o una sal farmacéuticamente aceptable, esteroisómero, o profármaco de los mismos.

De acuerdo con ello, esta invención proporciona un glicopéptido de fórmula I:



en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo y $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; o R^1 es un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

R^2 es hidrógeno o un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

R^3 es $-OR^c$, $-NR^cR^c$, $-O-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^cR^e$, o $-O-R^e$; o

R^3 es un sustituyente enlazado con nitrógeno, enlazado con oxígeno, o enlazado con azufre que comprende uno o más grupos fosfono;

R^4 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ y un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, o R^4 y R^5 pueden unirse, junto con los átomos a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo sustituido de manera opcional por $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, $-CH(R^c)-NR^cR^c$, $-CH(R^c)-NR^cR^e$, $-CH(R^c)-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-CH(R^e)-R^x$, $-CH(R^c)-NR^c-R^a-C(=O)-R^x$, y un sustituyente que comprenda uno o más grupos fosfono;

R^6 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ y un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, o R^5 y R^6 pueden unirse, junto con los átomos a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo sustituido de manera opcional por $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

R^7 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, y $-C(O)R^d$;

R^8 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo;

R^9 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo;

ES 2 271 012 T3

5 R^{10} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; o R^8 y R^{10} se unen para formar $-Ar^1-O-Ar^2-$, donde Ar^1 y Ar^2 son de manera independiente arileno o heteroarileno;

10 R^{11} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R^{10} y R^{11} se unen, junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo;

15 R^{12} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-C(O)R^d$, $-C(NH)R^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)OR^d$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, y $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, o R^{11} y R^{12} se unen, junto con el átomo de nitrógeno a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo;

20 R^{13} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno o $-OR^{14}$;

25 R^{14} se selecciona entre hidrógeno, $-C(O)R^d$ y un grupo sacárido;

30 cada R^a se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por alquieno, alquieno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno y alquinileno sustituido;

35 cada R^b se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por un enlace covalente, alquieno, alquieno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno y alquinileno sustituido, siempre que R^b no sea un enlace covalente cuando Z es hidrógeno;

40 cada R^c se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo y $-C(O)R^d$;

45 cada R^d se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo y

50 R^e es un grupo sacárido;

55 cada R^f es de manera independiente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclo;

R^x es un amino sacárido N-enlazado o un heterociclo N-enlazado;

60 X^2 , X^2 y X^3 se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno o cloro;

65 cada Y se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por oxígeno, azufre, $-S-S-$, $-NR^e-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^cC(O)-$, $-OSO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^cSO_2-$, $-C(O)NR^e-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NR^e-$, $-SO_2O-$, $-P(O)(OR^c)O-$, $-P(O)(OR^c)NR^e-$, $-OP(O)(OR^c)O-$, $-OP(O)(OR^c)NR^e-$, $-OC(O)O-$, $-NR^cC(O)O-$, $-NR^cC(O)NR^e-$, $-OC(O)NR^c-$, $-C(=O)-$, y $-NR^eSO_2NR^e-$;

70 cada Z se selecciona de manera independiente entre hidrógeno, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo;

75 n es 0, 1 ó 2;

80 x es 1 ó 2;

85 o una sal farmacéuticamente aceptable, esteroisómero, o profármaco de los mismos;

90 con la condición que al menos uno de R^3 y R^5 sea un sustituyente que comprenda uno o más grupos fosfono.

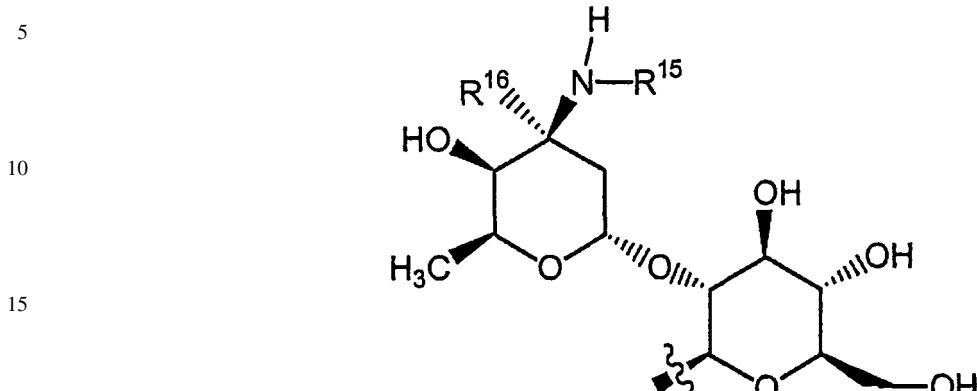
95 Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula I en el que: R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo y $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; o R^1 es un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)-R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; R^2 es hidrógeno o un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; R^3 es $-OR^c$, $-NR^cR^c$, $-O-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^cR^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^cR^e$, o $-O-R^e$; o R^3 es un sustituyente enlazado al nitrógeno, enlazado al oxígeno, o enlazado al azufre que comprende uno o más grupos fosfono;

R^4 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ y un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, $-CH(R^c)-NR^cR^c$, $-CH(R^c)-NR^cR^e$, $-CH(R^c)-NR^cR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-CH(R^c)-R^x$, $-CH(R^c)-NR^e-R^a-C(=O)-R^x$, y un sustituyente 5 que comprenda uno o más grupos fosfono; R^6 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ y un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-NR^c-R^aY-R^b-(Z)_x$, o R^5 y R^6 pueden unirse, junto con los átomos a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo sustituido de manera opcional por $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; R^7 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, y $-C(O)R^d$; R^8 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; R^9 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; R^{10} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; o R^8 y R^{10} se unen para formar $-Ar^2-O-Ar^2-$, donde Ar^2 y Ar^2 son de manera independiente arileno o heteroarileno; R^{11} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; R^{12} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; o R^{10} y R^{11} se unen, junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo; R^{13} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno o $-OR^{14}$; R^{14} se selecciona entre hidrógeno, $-C(O)R^d$ y un grupo sacárido; cada R^a se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por alquieno, alquieno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno y alquinileno sustituido; cada R^b se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por un enlace covalente, alquieno, alquieno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno y alquinileno sustituido, siempre que R^b no sea un enlace covalente cuando 20 Z es hidrógeno; cada R^c se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo y $-C(O)R^d$; cada R^d se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; R^e es un grupo sacárido; cada R^f es de manera independiente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclo; R^x es un amino sacárido N-enlazado o un heterociclo N-enlazado; X^2 , X^2 y X^3 se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno o cloro; cada Y se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por oxígeno, azufre, $-S-S-$, $-NR^c-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^cC(O)-$, $-OSO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^cSO_2-$, 25 $-C(O)NR^c-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NR^c-$, $-SO_2O-$, $-P(O)(OR^c)O-$, $-P(O)(OR^c)NR^c-$, $-OP(O)(OR^c)O-$, $-OP(O)(OR^c)NR^c-$, $-OC(O)O-$, $-NR^cC(O)O-$, $-NR^cC(O)NR^c-$, $-OC(O)NR^c-$, $-C(=O)-$, y $-NR^cSO_2NR^c-$; cada Z se selecciona de manera independiente entre hidrógeno, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo; n es 0, 1 ó 2; y x es 1 ó 2; o una sal farmacéuticamente aceptable, esteroisómero, o profármaco de los mismos; con la condición que al menos uno de R^3 y R^5 es un sustituyente que comprende uno o más grupos fosfono.

45 De manera preferible, R^1 es un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)$. De manera más preferible R^2 es un grupo sacárido sustituido en el nitrógeno del sacárido por $-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_9CH_3$; $-CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_8CH_3$; $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_7CH_3$; $-CH_2CH_2-NHSO_2-(CH_2)_9CH_3$; $-CH_2CH_2-NHSO_2-(CH_2)_{11}CH_3$; $-CH_2CH_2-S-(CH_2)_8CH_3$; $-CH_2CH_2-S-(CH_2)_9CH_3$; $-CH_2CH_2-S-(CH_2)_{10}CH_3$; $-CH_2CH_2CH_2-S-(CH_2)_8CH_3$; $-CH_2CH_2CH_2-S-(CH_2)_9CH_3$; $-CH_2CH_2CH_2-S-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_4CH_3$ (*trans*); $-CH_2CH_2CH_2CH_2-S-(CH_2)_7CH_3$; $-CH_2CH_2-S(O)-(CH_2)_9CH_3$; $-CH_2CH_2-S-(CH_2)_6Ph$; $-CH_2CH_2-S-(CH_2)_8Ph$; $-CH_2CH_2CH_2-S-(CH_2)_8Ph$; $-CH_2CH_2-NH-CH_2-4-(4-Cl-Ph)-Ph$; $-CH_2CH_2-NH-CH_2-4-[4-(CH_3)_2CHCH_2]Ph$; $-CH_2CH_2-NH-CH_2-4-(4-CF_3-Ph)-Ph$; $-CH_2CH_2-S-CH_2-4-(4-Cl-Ph)-Ph$; $-CH_2CH_2-S(O)-CH_2-4-(4-Cl-Ph)-Ph$; $-CH_2CH_2CH_2-S-CH_2-4-(4-Cl-Ph)-Ph$; $-CH_2CH_2CH_2-S(O)-CH_2-4-(4-Cl-Ph)-Ph$; $-CH_2CH_2CH_2-S-CH_2-4-[3,4-di-Cl-PhCH_2O-]-Ph$; $-CH_2CH_2-NHSO_2-CH_2-4-[4-(4-Ph)-Ph]-Ph$; $-CH_2CH_2CH_2-NHSO_2-CH_2-4-(4-Cl-Ph)-Ph$; $-CH_2CH_2CH_2-NHSO_2-CH_2-4-(Ph-C≡C-)-Ph$; $-CH_2CH_2CH_2NHSO_2-4-(4-Cl-Ph)-Ph$; o $-CH_2CH_2CH_2-NHSO_2-4-(naft-2-il)-Ph$. De manera preferible R^1 es también un grupo sacárido sustituido en el nitrógeno del sacárido por un grupo 4-(4-clorofenil)bencilo o con un grupo 4-(4-clorobenciloxi)bencilo.

ES 2 271 012 T3

En una forma de realización preferida, R^2 es un grupo sacárido de fórmula:



en la que R^{15} es $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; y R^{16} es hidrógeno o metilo.

De manera preferible, R^{15} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_{10}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3$ (*trans*); $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S(O)-(CH}_2\text{)}_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_6\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_8\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2\text{)}_8\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-4-[4-(CH}_3\text{)}_2\text{CHCH}_2\text{]-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-4-(4-CF}_3\text{-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S(O)-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S(O)-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-4-[3,4-di-Cl-PhCH}_2\text{O)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-[4-(4-Ph)-Ph]-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-4-(Ph-C}\equiv\text{C)-Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-4-(4-Cl-Ph)-Ph}$; o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-4-(naft-2-il)-Ph}$. De manera preferible R^{15} puede ser también un grupo 4-(4-clorofenil)bencilo o un grupo 4-(4-clorobenciloxi)bencilo.

35 De manera preferible, R² es hidrógeno

40 De manera preferible, R^3 es $-OR^c$; $-NR^cR^c$; o un sustituyente enlazado al nitrógeno, enlazado al oxígeno, o enlazado al azufre que comprende uno o dos grupos fosfono, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cuando R^3 es un sustituyente que contiene fosfono, R^3 es de manera preferible un sustituyente enlazado al nitrógeno que comprende un grupo fosfono, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. De manera preferible, R^3 es un grupo de fórmula $-O-R^a-P(O)(OH)_2$, $-S-R^a-P(O)(OH)_2$, o $-NR^c-R^a-P(O)(OH)_2$. De manera más preferible, R^3 es un grupo de fórmula $-NH-R^a-P(O)(OH)_2$, donde R^a es tal como se ha definido en el presente documento. En esta fórmula, R^a es de manera preferible un grupo alquileno. De forma particular los sustituyentes preferidos de R^3 incluyen los grupos fosfonometilamino, 3-fosfonopropilamino y 2-hidroxi-2-fosfonometilamino y similares.

De manera preferible, cuando R³ no sea un sustituyente que contiene fosfono, R³ es -OH; -NH-(CH₂)₃-N(CH₃)₂; -N-(D-glucosamina); -NHCH(CO₂CH₃)CH₂CO₂CH₃; -NH(CH₂)₃-(morfolin-4-il); -NH(CH₂)₃-NH(CH₂)₂CH₃; -NH(CH₂-piperidin-1-il); -NH(CH₂)₄NHC(N)NH₂; -NH(CH₂)₂-N⁺(CH₃)₃; -NHCH(COOH)(CH₂)₃NHC(N)NH₂; -NH-[CH₂CH₂CH₂-NH-]₃-H; -N[(CH₂)₃N(CH₃)₂]₂; -NH(CH₂)₃-imidazol-1-il; -NHCH₂-4-piridil; -NH(CH₂)₃CH₃; -NH(CH₂)₂OH; -NH(CH₂)₂OH; -NH(CH₂)₂OCH₃; -NHCH₂-tetrahidrofurano-2-il; -N[(CH₂)₂OH]₂; -NH(CH₂)₂N[(CH₂)₂OH]₂; -NHCH₂COOH; -NHCH(COOH)CH₂OH; -NH(CH₂)₂COOH; N-(glucamina); -NH(CH₂)₂COOH; -NH(CH₂)₃SO₃H; -NHCH(COOH)(CH₂)₂NH₂; -NHCH(COOH)(CH₂)₃NH₂; -NHCH(COOH)CH₂CO₂(CH₂)₃-N⁺(CH₃)₃; -NHCH(COOH)CH₂CO₂(CH₂)₂C(O)-N(CH₃)₂; -NHCH(COOH)CH₂CO₂(CH₂)₃-morfolin-4-il; -NHCH(COOH)CH₂CO₂(CH₂)₂OC(O)C(CH₃)₃; -NHCH(CH₂COOH)CO₂(CH₂)₃-N⁺(CH₃)₃; -NHCH(CH₂COOH)CO₂(CH₂)₂C(O)N(CH₃)₂; o -NHCH(CH₂COOH)CO₂(CH₂)₃-morfolin-4-il. -NHCH(CH₂COOH)CO₂(CH₂)₂OC(O)C(CH₃)₃; -NHCH(COOH)CH₂CO₂CH₃; -NHCH(CH₂COOH)CO₂(CH₂)₂N(CH₃)₂; -NHCH(COOH)CH₂CO₂CH₂C(O)N(CH₃)₂; -NHCH(CH₂COOH)CO₂CH₂C(O)N(CH₃)₂; -NHCH(CH₂COOH)CO₂CH₃; -NH(CH₂)₃N(CH₃)₂; -NHCH₂CH₂CO₂CH₃; -NHCH[CH₂CO₂CH₂C(O)N(CH₃)₂]CO₂CH₂-C(O)-N(CH₃)₂; -NHCH₂CO₂CH₃; -N-(metil-3-amino-3-deoxiaminopiranósido); -N-(metil-3-amino-2,3,6-trideoxihexopiranósido); -N-(2-amino-2-deoxi-6-(dihidrogenofosfato)glucopiranosa; -N-(ácido 2-amino-2-deoxiglucónico); -NH(CH₂)₄COOH; -N-(N-CH₃-D-glucamina; -NH(CH₂)₆COOH; -O(D-glucosa); -NH(CH₂)₃OC(O)CH(NH₂)CH₃; -NH(CH₂)₄CH(C(O)-2-HOOC-pirrolidin-1-il)NHCH(COOH)-CH₂CH₂Ph (isómero S,S); -NH-CH₂CH₂-NH-(CH₂)₉CH₃; -NH(CH₂)₄C(O)CH₂C(O)N(CH₃)₂.

65 De manera preferible, R^4 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno de manera independiente entre hidrógeno o $-C(O)R^d$. De manera más preferible, R^4 , R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno.

ES 2 271 012 T3

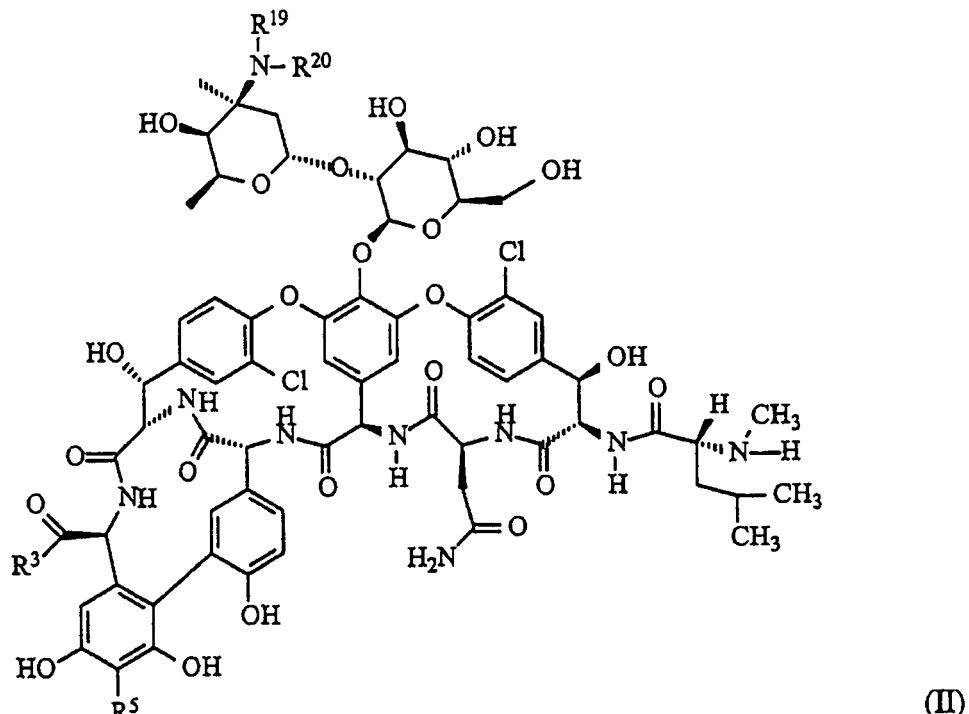
- De manera preferible, R^5 es hidrógeno, $-\text{CH}_2\text{-NHR}^c$, $-\text{CH}_2\text{-NR}^c\text{R}^e$, $-\text{CH}_2\text{-NH-R}^a\text{-Y-R}^b\text{-(Z)}_x$, o un sustituyente que comprende uno o dos grupos fosfono. Cuando R^5 es un sustituyente que comprende un grupo fosfono, R^5 es de manera preferible un grupo de fórmula $-\text{CH}(\text{R}^{21})\text{-N}(\text{R}^c)\text{-R}^a\text{-P(O)(OH)}_2$ en el que R^{21} es hidrógeno o R^d , de manera preferible hidrógeno, y R^a , R^c , y R^d son tal como se han definido en el presente documento. De manera más preferible, cuando
- 5 R^5 es un sustituyente que contiene fosfono, R^5 es de manera preferible un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{-NH-R}^a\text{-P(O)(OH)}_2$, donde R^a es tal como se ha definido en el presente documento. En esta fórmula, R^a es de manera preferible un grupo alquíleno; de manera más preferible, un grupo alquíleno que contiene entre 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono.
- 10 Entre los sustituyentes de R^5 que se prefieren de manera particular se incluyen N-(fosfonometil)aminometil; N-(2-hidroxi-2-fosfonoetil)aminometil; N-carboximetil-N-(2-fosfonoetil)aminometil; N,N-bis(fosfonometil)aminometil; y N-(3-fosfonopropil)aminometil; y similares.
- 15 De manera preferible, cuando R^5 no sea un sustituyente que contiene fosfono, R^5 es hidrógeno, $-\text{CH}_2\text{-NHR}^c$, $-\text{CH}_2\text{-NR}^c\text{R}^e$ o $-\text{CH}_2\text{-NH-R}^a\text{-Y-R}^b\text{-(Z)}_x$, R^5 puede ser también de manera preferible hidrógeno; $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{N-CH}_3\text{-D-glucamina})$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NHC(O)-(CH}_2)_3\text{COOH}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_5\text{COOH}$; $-\text{CH}_2\text{-}(morfolin-4-il)$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{-N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]_2$; $-\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{-N}[(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2]_2$; $-\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-(imidazol-1-il)}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_3\text{-(morfolin-4-il)}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_4\text{-NHC(NH)NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{-N(ácido 2-amino-2-deoxiglucónico)}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH(COOH)CH}_2\text{COOH}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NSO}_2\text{-(CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NSO}_2\text{-(CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NSO}_2\text{-(CH}_2)_6\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NSO}_2\text{-(CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)-N-(D-glucosamina)}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-(6-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_8\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_9\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_{11}\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_6\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_8\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_{10}\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_4\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_5\text{COOH}$.
- 20 De manera preferible, R^8 es $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, bencilo, 4-hidroxifenilo o 3-cloro-4-hidroxifenilo.
- 25 De manera preferible, R^9 es hidrógeno o alquilo.
- 30 De manera preferible, R^{10} es alquilo o alquilo sustituido. De manera más preferible, R^{10} es la cadena secundaria de un aminoácido de existencia natural, tal como isobutilo.
- 35 De manera preferible, R^{11} es hidrógeno o alquilo.
- 40 De manera preferible, R^{12} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido o $-\text{C(O)R}^d$. R^{12} puede ser también de manera preferible hidrógeno; $-\text{CH}_2\text{COOH}$; $-\text{CH}_2\text{-[CH(OH)]}_3\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{-(2-piridil)}$; $-\text{CH}_2\text{-[CH(OH)]}_4\text{COOH}$; $-\text{CH}_2\text{-(3-carboxifenil)}$; $(R)\text{-C(O)CH(NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$; $-\text{C(O)Ph}$; $-\text{C(O)CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$; $E\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-(CH}_2)_3\text{CH=CH(CH}_2)_4\text{CH}_3$; o $-\text{C(O)CH}_3$.
- 45 De manera preferible, X^1 y X^2 son cada uno cloro.
- 50 De manera preferible, X^3 es hidrógeno.
- 55 De manera preferible, cada Y se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por oxígeno, azufre, $-\text{S-S-}$, $-\text{NR}^c\text{-}$, $-\text{S(O)-}$, $-\text{SO}_2\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{C(O)-}$, $-\text{OSO}_2\text{-}$, $-\text{OC(O)-}$, $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{-}$, $-\text{C(O)NR}^c\text{-}$, $-\text{C(O)O-}$, $-\text{SO}_2\text{N}^c\text{-}$, $-\text{SO}_2\text{O-}$, $-\text{P(O)(OR}^c\text{)O-}$, $-\text{P(O)(OR}^c\text{)NR}^c\text{-}$, $-\text{OP(O)(OR}^c\text{)O-}$, $-\text{OP(O)(OR}^c\text{)NR}^c\text{-}$, $-\text{OC(O)O-}$, $-\text{NR}^c\text{C(O)O-}$, $-\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{-}$, $-\text{OC(O)NR}^c\text{-}$, y $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^c\text{-}$.
- 60 De manera preferible, n es 0 ó 1, y de manera más preferible, n es 1,

55

60

65

Otro compuesto preferido de la invención es un glicopéptido de fórmula II:



en el que:

R¹⁹ es hidrógeno;

35 R²⁰ es -R^a-Y-R^b-(Z)_x, R^f, -C(O)R^f, o -C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x; y

R^a, Y, R^b, Z, x, R^f, R³, y R⁵ tienen los valores, o cualquiera de los valores descritos en el presente documento;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable, esteroisómero, o profármaco de los mismos;

con la condición que al menos uno de R³ y R⁵ sea un sustituyente que comprenda uno o más grupos fosfono.

45 De manera preferible, R²⁰ es -CH₂CH₂-NH-(CH₂)₉CH₃; -CH₂CH₂CH₂-NH-(CH₂)₈CH₃; -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH-(CH₂)₇CH₃; -CH₂CH₂-NHSO₂-(CH₂)₉CH₃; -CH₂CH₂-NHSO₂(CH₂)₁₁CH₃; -CH₂CH₂-S-(CH₂)₈CH₃; -CH₂CH₂-S-(CH₂)₉CH₃; CH₂CH₂-S-(CH₂)₁₀CH₃; -CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₈CH₃; -CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₉CH₃; -CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₃-CH=CH-(CH₂)₄CH₃ (*trans*); -CH₂CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₇CH₃; -CH₂CH₂-S(O)-(CH₂)₉CH₃; -CH₂CH₂-S-(CH₂)₆Ph; -CH₂CH₂-S-(CH₂)₈Ph; -CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₈Ph; -CH₂CH₂-NH-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂-NH-CH₂-4-[4-(CH₃)₂CHCH₂]-Ph; -CH₂CH₂-NH-CH₂-4-(4-CF₃-Ph)-Ph; -CH₂CH₂-S-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂-S(O)-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-S-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-S(O)-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-S-CH₂-4-[3,4-di-Cl-PhCH₂O]-Ph; -CH₂CH₂-NHSO₂-CH₂-4-[4-(4-Ph)-Ph]-Ph; -CH₂CH₂CH₂-NHSO₂-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-NHSO₂-CH₂-4-(Ph-C≡C)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-NHSO₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; o -CH₂CH₂CH₂-NHSO₂-4-(naft-2-il)-Ph. De manera preferible R¹⁰ es también un grupo 4-(4-clorofenil)bencilo o un grupo 4-(4-clorobenciloxi)bencilo.

55 En otra forma de realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que R¹⁹ es hidrógeno; R²⁰ es -CH₂CH₂NH-(CH₂)₉CH₃; R³ es -OH; y R⁵ es un sustituyente que comprende un grupo fosfono; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 En otra forma de realización preferida más, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, en el que R¹⁹ es hidrógeno; R²⁰ es -R^a-Y-R^b-(Z)_x, R^f, -C(O)R^f, o -C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x; R³ es -OH; y R⁵ es -CH₂-NH-CH₂-P(O)(OH)₂; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En una forma de realización preferida, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende una solución acuosa de ciclodextrina. De manera preferible, la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter β -ciclodextrina. De manera más preferible, la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.

ES 2 271 012 T3

Los compuestos de la invención son agentes antibacterianos muy efectivos. De acuerdo con ello, los compuestos son útiles en un procedimiento para tratar un mamífero que tenga una enfermedad bacteriana, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención.

5

La invención también proporciona procedimientos e intermedios útiles para preparar los compuestos de la invención, dichos procedimientos e intermedios se describen más adelante en el presente documento.

10 La invención también proporciona un compuesto de la invención tal como se ha descrito en el presente documento para uso en terapia médica, así como el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una formulación o medicamento para tratar una enfermedad bacteriana en un mamífero.

15 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad bacteriana.

15

La invención también proporciona un procedimiento para preparar un glicopéptido de la invención que está sustituido en el C-terminal con un sustituyente que comprende uno o más grupos fosfono, que comprende acoplar un glicopéptido de partida correspondiente el que el C-terminal es un grupo carboxilo con un compuesto adecuado que contiene fosfono.

20

La invención también proporciona un procedimiento para preparar un glicopéptido de la invención que está sustituido en el R-terminal con un sustituyente que comprende uno o más grupos fosfono, que comprende acoplar un glicopéptido de partida correspondiente el que el R-terminal es no está sustituido con un compuesto adecuado que contiene fosfono. Cuando el glicopéptido de partida se sustituye en el término amino de la vancosamina, dicho método puede además comprender de manera opcional preparar el glicopéptido de partida mediante alquilación reductiva de un glicopéptido correspondiente en el que el término amino de la vancosamina es la amina correspondiente.

30

La invención también proporciona un procedimiento para preparar un glicopéptido de la invención que está sustituido en el C-terminal, que comprende derivatizar un glicopéptido de partida correspondiente en el que el C-terminal es un grupo carboxilo.

35

La invención también proporciona un procedimiento para preparar un glicopéptido de la invención que está sustituido en el R-terminal, que comprende derivatizar un glicopéptido de partida en el que el R-terminal no está sustituido (es decir, un hidrógeno).

40 Esta invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II, en el que R^3 es $-OH$, R^5 es $-CH_2-NH-R^a-P(O)(OH)_2$, R^{19} es hidrógeno y R^{20} es $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ o $-R^f$, y R^a , R^b , R^f , Y , Z y x son tal como se han definido en el presente documento, o una sal de los mismos; el procedimiento comprende:

45

(a) una alquilación reductiva de un compuesto de fórmula II, en el que R^3 es $-OH$ y R^5 , R^{19} y R^{20} son hidrógeno, o una sal de los mismos, con un aldehído de fórmula $HC(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ o $HC(O)R^f$, en el que R^a y R^f , representan R^a y R^f , de manera respectiva, menos un grupo $-CH_2-$, para formar un compuesto de fórmula II en el que R^3 es $-OH$, R^5 y R^{19} son hidrógeno y R^{20} es $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ o $-R^f$, o una sal de los mismos; y

45

(b) hacer reaccionar el producto procedente de la etapa (a) con formaldehído y $H_2N-R^a-P(O)(OH)_2$ para formar un compuesto de fórmula II en el que R^3 es $-OH$, R^5 es $-CH_2-NH-R^a-P(O)(OH)_2$, R^{19} es hidrógeno y R^{20} es $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ o $-R^f$, o una sal de los mismos.

50

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de fórmula II que se muestran en la Tabla I siguiente en la que R^{19} es hidrógeno.

55

60

65

TABLA I
Compuestos preferidos de fórmula II

Compuesto	R ³	R ⁵	R ²⁰
1	fosfonometilamino	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ NHCH ₂ CH ₂ -
2	fosfonometilamino	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ OCH ₂ CH ₂ -
3	fosfonometilamino	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -
4	fosfonometilamino	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -
5	fosfonometilamino	H	4-(4-clorofenil)-bencil
6	fosfonometilamino	H	2-(4-(4-clorofenil)-bencilamino)etil
7	fosfonometilamino	H	4-(4'-clorobifenil)-butil
8	fosfonometilamino	H	5-(4'-clorobifenil)-pentil
9	3-fosfonopropilamino	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -
10	2-hidroxi-2-fosfonoetilamino	H	4-(4-clorofenil)-bencil
11	OH	(fosfonometil)-aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ NHCH ₂ CH ₂ -
12	OH	(fosfonometil)-aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -
13	OH	(fosfonometil)-aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ OCH ₂ CH ₂ -
14	OH	(fosfonometil)-aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ -
15	OH	(fosfonometil)-aminometil	4-(4-clorofenil)bencil

Compuesto	R ³	R ⁵	R ²⁰
16	OH	(fosfonometil)-aminometil	2-(4-(4-clorofenil)-bencilamino)etil
17	OH	(fosfonometil)-aminometil	4-(4'-clorobifenil)butil
18	OH	(fosfonometil)-aminometil	5-(4'-clorobifenil)pentil
19	OH	(fosfonometil)-aminometil	3-[4-(4-clorobenciloxi)-benciltio]propil
20	OH	N-(2-hidroxi-2-fosfonoetil)aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -
21	OH	N-(carboximetil)-N-2-fosfonometil)-	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -aminometil
22	OH	N,N-bis(fosfonometil)aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ NHCH ₂ CH ₂ -
23	OH	3-fosfonopropil-aminometil	CH ₃ (CH ₂) ₉ SCH ₂ CH ₂ -
24	OH	3-fosfonopropil-aminometil	4-(4-clorofenil)bencil
25	fosfonometilamino	-CH ₂ -N-(N-CH ₃ -D-glucamina	CH ₃ (CH ₂) ₉ NHCH ₂ CH ₂ -
26	OH	(fosfonometil)-aminometil	-(CH ₂) ₃ NH-SO ₂ -4-(4-clorofenil)fenil

Otro grupo preferido de compuestos de la invención son los derivados de fosfono del antibiótico de glicopéptido A82846B (también conocido como cloroorienticina A ó LY264826). Ver, por ejemplo R. Nagarajan y col., *J. Org. Chem.*, **1988**, 54, 983 986; y N. Tsuji y col., *J. Antibiot.*, **1988**, 41, 819 822. La estructura de este glicopéptido es similar a la de la vancomicina, excepto en que A82846B contiene un amino azúcar adicional (es decir, 4-epi-vancosamina unida en la posición R² de la fórmula I) y contiene además 4-epi-vancosamina en lugar de vancosamina en la fracción de disacárido unida en la posición R¹ de la fórmula I. Por ejemplo, un grupo preferido de compuestos son derivados de N-alquilados de A82846B que están sustituidos en el C-terminal o R-terminal con un sustituyente que comprende uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5) grupos fosfono(-PO₃H₂); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un grupo preferido de compuestos de la invención que son derivados de A82846B están sustituidos tanto en el C-terminal como en el R-terminal con un sustituyente que comprende uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5) grupos fosfono(-PO₃H₂). Otro grupo preferido de compuestos de la invención que son derivados de A82846B están sustituidos en el C-terminal y en el R-terminal con sustituyentes, cada uno comprende uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5) grupos fosfono(-PO₃H₂).

Otro grupo preferido de compuestos de la invención son fosfono derivados de A82846B que tienen un grupo 4-(4-clorofenil)bencilo o un grupo 4-(4-clorobenciloxi)bencilo unido al grupo amino de la 4-epi-vancosamina de la fracción de disacárido. Los compuestos de la invención que son fosfono derivados de A82846B se puede preparar fácilmente usando los procedimientos descritos en el presente documento.

Se ha encontrado que los fosfono compuestos de la invención muestran de manera inesperada una acumulación reducida en el tejido y/o nefrotoxicidad cuando se administran a un mamífero. Sin desear quedar ligado por teoría alguna, se cree que la fracción de fosfono sirve para incrementar la carga global negativa del glicopéptido en condiciones fisiológicas, facilitando de esta manera su excreción por el mamífero tras su administración. El inesperado aumento en

la excreción de los compuestos de fosfona de la invención puede ser el responsable de la acumulación reducida en el tejido y/o reducida nefrotoxicidad observada para estos compuestos, en relación con los correspondientes compuestos que carecen de la funcionalidad de fosfona.

5 Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de la invención, que son derivados de antibióticos de glicopéptido que comprenden uno o más sustituyentes que comprenden uno o más grupos fosfona, así como a las composiciones que comprenden dichos compuestos y a los procedimientos terapéuticos que comprenden la administración de dichos compuestos. Cuando se describen los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los significados que siguen, a no ser que se indique otra cosa.

Definiciones

15 El término “alquilo” hace referencia a una cadena de hidrocarburo saturado monoradical ramificado o no ramificado que de manera preferible tiene entre 1 y 40 átomos de carbono, de manera más preferible entre 1 y 10 átomos de carbono, e incluso de manera más preferible entre 1 y 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metil, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-hexilo, *n*-decilo, tetradecilo, y similares.

20 El término “alquilo sustituido” hace referencia a un grupo alquilo tal como se ha definido más arriba, que tiene entre 1 y 8 sustituyentes, de manera preferible entre 1 y 5 sustituyentes, y de manera más preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, 25 tioheterocicloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₃H, guanido, y -SO₂-heteroarilo.

30 El término “alquileno” hace referencia a un diradical de una cadena de hidrocarburo saturado, ramificada o no ramificada, que de manera preferible tiene entre 1 y 40 átomos de carbono, de manera preferible entre 1 y 10 átomos de carbono, de manera más preferible entre 1 y 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno(-CH₂-), etileno(-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

35 El término “alquileno sustituido” hace referencia a un grupo alquileno, tal como se ha definido más arriba, que tiene entre 1 y 5 sustituyentes, y de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxil, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. De forma adicional, dichos grupos alquileno sustituido incluyen aquellos en los que 2 sustituyentes del grupo alquileno se fusionan para formar uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heterociclo o heteroarilo fusionados con el grupo alquileno. De manera preferible dichos grupos fusionados contienen 40 entre 1 y 3 estructuras de anillos fusionados. De forma adicional, el término alquileno sustituido incluye los grupos alquileno en los que entre 1 y 5 de los átomos de carbono del alquileno están sustituidos con oxígeno, azufre o -NR- donde R es hidrógeno o alquilo. Son ejemplos de alquileno sustituidos clorometileno(-CH(Cl)-), aminoetileno(-CH(NH₂)CH₂-), los isómeros de 2-carboxipropileno(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietilo(-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-) y similares.

50 El término “alcarilo” hace referencia a los grupos -alquileno-arilo y -alquileno sustituido-arilo donde alquileno, alquileno sustituido y arilo se han definido en el presente documento. Dichos grupos alcarilo se ejemplifican mediante bencilo, fenetilo y similares.

55 El término “alcoxi” hace referencia a los grupos alquilo-O-, alquenilo-O-, cicloalquilo-O-, cicloalquenilo-O-, y alquinilo-O-, donde alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y alquinilo son tal como se han definido en el presente documento. Los grupos alcoxi preferidos son alquilo-O- e incluyen, por medio de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *tert*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

60 El término “alcoxilo sustituido” hace referencia a los grupos alquilo sustituido-O-, alquenilo sustituido-O-, cicloalquilo sustituido-O-, cicloalquenilo sustituido-O-, y alquinilo sustituido-O- donde alquilo sustituido, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido y alquinilo sustituido son tal como se han definido en el presente documento.

65 El término “alquiloalcoxi” hace referencia a los grupos -alquileno-O-alquilo, alquileno-O-alquilo sustituido, alquileno sustituido-O-alquilo y alquileno sustituido-O-alquilo sustituido en el que alquilo, alquilo sustituido, alquileno y alquileno sustituido son tal como se ha definido en el presente documento. Los grupos alquiloalcoxi preferidos son alquileno-O-alquilo e incluyen, por medio de ejemplo, metilenometoxi(-CH₂OCH₃), etilenometoxi(-CH₂CH₂OCH₃), *n*-propileno-*iso*-propoxi(-CH₂CH₂CH₂OCH(CH₃)₂), metilenot-butoxi(-CH₂-O-C(CH₃)₃) y similares.

El término “alquilotioalcoxi” hace referencia al grupo -alquieno-S-alquilo, alquieno-S-alquilo sustituido, alquieno sustituido-S-alquilo y alquieno sustituido-S-alquilo sustituido en el que alquilo, alquilo sustituido, alquieno y alquieno sustituido son tal como se han definido en el presente documento. Los grupos alquilotioalcoxi preferidos son alquieno-S-alquilo e incluyen, por medio de ejemplo, metilenotiometoxi(-CH₂SCH₃), etilenotiometoxi(-CH₂CH₂SCH₃), *n*-propileno-*iso*-tiopropoxi(-CH₂CH₂CH₂SCH(CH₃)₂), metileno-*t*-tiobutoxi(-CH₂SC(CH₃)₃) y similares.

El término “alquenilo” hace referencia a un monoradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene de manera preferible entre 2 y 40 átomos de carbono, de manera más preferible entre 2 y 10 átomos de carbono e incluso de manera más preferible entre 2 y 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y de manera preferible entre 1 y 6 emplazamientos de insaturación vinílica. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo(-CH=CH₂), *n*-propenilo(-CH₂CH=CH₂), *iso*-propenilo(-C(CH₃)=CH₂), y similares.

El término “alquenilo sustituido” hace referencia a un grupo alquenilo tal como se ha definido más arriba que tiene entre 1 y 5 sustituyentes, y de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterocicloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

El término “alquenileno” hace referencia a un diradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que de manera preferible tiene entre 2 y 40 átomos de carbono, de manera más preferible entre 2 y 10 átomos de carbono e incluso de manera más preferible entre 2 y 6 átomos de carbono, y que tiene al menos 1 y de manera preferible entre 1 y 6 emplazamientos de saturación vinílica. Este término se ejemplifica por grupos tales como etenileno(-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH₂CH=CH- y -C(CH₃)=CH-) y similares.

El término “alquenileno sustituido” hace referencia a un grupo alquenileno tal como se ha definido más arriba que tiene entre 1 y 5 sustituyentes, y de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxil, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterocicloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. De forma adicional, dichos grupos alquenileno sustituidos incluyen aquellos en los que 2 sustituyentes del grupo alquenileno se fusionan para formar uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heterociclo o heteroarilo, fusionados con el grupo alquenileno.

El término “alquinilo” hace referencia a un monoradical de un hidrocarburo insaturado que de manera preferible tiene entre 2 y 40 átomos de carbono, de manera más preferible entre 2 y 20 átomos de carbono e incluso de manera más preferible entre 2 y 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y de manera preferible entre 1 y 6 emplazamientos de insaturación de acetileno (triple enlace). Los grupos alquinilo incluyen etinilo(-C≡CH), propargilo(-CH₂C≡CH) y similares.

El término “alquinilo sustituido” hace referencia a un grupo alquinilo tal como se ha definido más arriba que tiene entre 1 y 5 sustituyentes, y de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxil, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterocicloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

El término “alquinileno” hace referencia a un diradical de un hidrocarburo insaturado que de manera preferible tiene entre 2 y 40 átomos de carbono, de manera más preferible entre 2 y 10 átomos de carbono e incluso de manera más preferible entre 2 y 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y de manera preferible entre 1 y 6 emplazamientos de insaturación de acetileno (triple enlace). Los grupos alquinileno preferidos incluyen etinileno(-C≡C-), propargileno (-CH₂C≡C-) y similares.

El término “alquinileno sustituido” hace referencia a un grupo alquinileno tal como se ha definido más arriba que tiene entre 1 y 5 sustituyentes, y de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterocicloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

El término “acilo” hace referencia a los grupos HC(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo sustituido-C(O)-, cicloalquenilo-C(O)-, cicloalquenilo sustituido-C(O)-, arilo-C(O)-, heteroarilo-

C(O)- y heterociclo-C(O)- donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son tal como se han definido en el presente documento.

El término “acilamino” o “aminocarbonil” hace referencia al grupo -C(O)NRR donde cada R es de manera in-

5 dependiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo o donde ambos grupos R se unen para formar un grupo heterociclo (por ejemplo, morfolino) en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son tal como se han definido en el presente documento.

El término “aminoacil” hace referencia al grupo -NRC(O)R donde cada R es de manera independiente hidrógeno,

10 alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclo en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son tal como se ha definido en el presente documento.

El término “aminoaciloxi” o “alcoxicarbonilamino” hace referencia al grupo -NRC(O)O donde cada R es de manera independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclo en el que alquilo, alquilo

15 sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son tal como se ha definido en el presente documento.

El término “aciloxi” hace referencia a los grupos alquilo-C(O)O-, alquilo sustituido-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo sustituido-C(O)O-, arilo-C(O)O-, heteroarilo-C(O)O-, y heterociclo-C(O)O- en el que alquilo, alquilo

20 sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo, y heterociclo son tal como se ha definido en el presente documento.

El término “arilo” hace referencia a un grupo carbocíclico aromático insaturado de entre 6 y 20 átomos de carbono que tienen un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados), en el que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, dihidrofenantrenilo, fluorenilo, o antrilo). Los arilos preferidos incluyen

25 fenilo, naftilo y similares.

A no ser que se restrinja debido a la definición de sustituyente de arilo, dichos grupos arilo pueden estar sus-

30 tituidos con entre 1 y 5 sustituyentes, de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por aciloxi, hidroxi, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo

sustituido, alcoxilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo susti-

35 tuido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxi, carboxialquilo, ciano, halo, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, sulfonamida, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y trihalometil. Los sustituyentes arilo preferidos incluyen

alquilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, trihalometil, y tioalcoxi.

El término “ariloxi” hace referencia al grupo arilo-O- en el que el grupo arilo es tal como se ha definido más arriba e incluye de manera opcional grupos arilo sustituido también como se han definido más arriba.

40 El término “arileno” hace referencia al diradical derivado de arilo (incluyendo arilo sustituido) tal como se ha definido más arriba y se exemplifica mediante 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno y similares.

El término “amino” hace referencia al grupo -NH₂.

45 El término “amino sustituido” hace referencia al grupo -NRR donde cada R se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo siempre que ambos R no sean hidrógeno.

50 “Amino ácido” hace referencia a cualquiera de los aminoácidos de existencia natural (por ejemplo Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hil, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, y Val) en sus formas D, L, o DL. Las cadenas secundarias de los aminoácidos de existencia natural son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidrógeno (por ejemplo, como en glicina), alquilo (por ejemplo, como en alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina), alquilo sustituido (por ejemplo, como en treonina, serina, metionina, cisteína, ácido aspártico, asparagina, 55 ácido glutámico, glutamina, arginina, y lisina), alcarilo (por ejemplo, como en fenilalanina y triptófano), arilalquilo sustituido (por ejemplo, como en tirosina), y heteroarilalquilo (por ejemplo, como en histidina).

El término “carboxi” hace referencia a -COOH.

60 El término “C-terminal” como tal se refiere a un glicopéptido que es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, para un glicopéptido de fórmula I, el C-terminal es la posición sustituida por el grupo R³.

El término “dicarboxi alquilo sustituido” hace referencia a un grupo alquilo sustituido con dos grupos carboxilo. Este término incluye, por medio de ejemplo, CH(COOH)CH₂COOH y -CH(COOH)CH₂CH₂COOH.

65 El término “carboxialquilo” o “alcoxicarbonilo” hace referencia a los grupos “-C(O)O-alquilo”, “-C(O)O-alquilo sustituido”, “-C(O)O-cicloalquilo”, “-C(O)O-cicloalquilo sustituido”, “-C(O)O-alquinilo”, “-C(O)O-alquenilo sustituido”, “-C(O)O-alquinilo” y “-C(O)O-alquinilo sustituido” donde alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo

sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido alquinilo son tal como se han definido en el presente documento.

El término “cicloalquilo” hace referencia a los grupos alquilo cíclico de entre 3 y 20 átomos de carbono que tienen 5 un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, por medio de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples tales como adamantanilo, y similares.

El término “cicloalquilo sustituido” hace referencia a grupos cicloalquilo que tienen entre 1 y 5 sustituyentes, y 10 de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halógeno, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterocicloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, 15 heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

El término “cicloalquenilo” hace referencia a grupos alquenilo cíclicos de entre 4 y 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico y al menos un punto de insaturación interna. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo adecuados incluyen, por ejemplo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclooct-3-enilo y similares.

El término “cicloalquenilo sustituido” hace referencia a grupos cicloalquenilo que tienen entre 1 y 5 sustituyentes, y de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacil, azido, ciano, halógeno, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterocicloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, 25 heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

El término “halo” o “halógeno” hace referencia a fluoro, cloro, bromo y iodo.

“Haloalquilo” hace referencia a alquilo tal como se ha definido en el presente documento sustituido por grupos 30 1-4 halo tal como se han definido en el presente documento, que pueden ser iguales o diferentes. Los grupos haloalquilo representativos incluyen, por medio de ejemplo, trifluorometilo, 3-fluorododecilo, 12,12,12-trifluorododecilo, 2-bromoocitilo, 3-bromo-6-cloroheptilo, y similares.

El término “heteroarilo” hace referencia a un grupo aromático de entre 1 y 15 átomos de carbono y entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre en al menos un anillo (si hay más de un anillo).

A no ser que se restrinja de otra manera debido a la definición del sustituyente del heteroarilo, dichos grupos 40 heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional por entre 1 y 5 sustituyentes, de manera preferible, entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por aciloxi, hidroxi, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacil, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxi, carboxialquilo, ciano, halo, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, aminoaciloxi, 45 oxiamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y trihalometilo. Los sustituyentes arilo preferidos incluyen alquilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, trihalometil, y tioalcoxi. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o anillos múltiples condensados (por ejemplo, indolizinilo o benzotienilo). Los heteroarilos preferidos incluyen piridil, pirrolilo y furilo.

“Heteroariloalquilo” hace referencia a (heteroaril)alquilo donde heteroarilo y alquilo son tal como se han definido en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen 2-piridilmetilo y similares.

El término “heteroariloxi” hace referencia al grupo heteroarilo-O-.

El término “heteroarileno” hace referencia al grupo diradical derivado de heteroarilo (incluyendo heteroarilo sustituido), tal como se ha definido más arriba, y se exemplifica mediante los grupos 2,6-piridileno, 2,4-piridileno, 1,2-quinolinileno, 1,8-quinolinileno, 1,4-benzofuranileno, 2,5-piridinileno, 2,5-indolinilo y similares.

El término “heterociclo” o “heterocíclico” hace referencia a un grupo monoradical saturado o insaturado que tiene 60 un único anillo o múltiples anillos condensados, entre 1 y 40 átomos de carbono y entre 1 y 10 heteroátomos, de manera preferible entre 1 y 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno en el interior del anillo.

A no ser que se restrinja de otra manera debido a la definición del heterociclo sustituyente, dichos grupos heterociclo se pueden sustituir de manera opcional por entre 1 y 5, y de manera preferible entre 1 y 3 sustituyentes, seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacil,

azido, ciano, halógeno, hidroxil, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterocicloxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, oxo(=O), y -SO₂-heteroarilo. Dichos grupos heterociclo pueden tener un único anillo o múltiples anillos condensados. Los heterociclos preferidos incluyen morfolino, piperidinilo, y similares.

Los ejemplos de heterociclos con nitrógeno y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinil, tetrahidrofuranoilo, y similares así como heterociclos que contengan N-alcoxi-nitrógeno.

Otra clase de heterociclos se conoce como “compuestos corona” lo que hace referencia a una clase específica de compuestos heterociclo que tienen una o más unidades repetitivas de fórmula $[-(\text{CH}_2)_a\text{A}-]$ donde a es igual o mayor que 2, y A en cada aparición independiente puede ser O, N, S ó P. Los ejemplos de compuestos corona incluyen, por medio de ejemplo solo, $[-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-}]_3$, $[-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}]_4[-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}]_2$ y similares. Típicamente, dichos compuestos corona se pueden formar a partir de 4 a 10 heteroátomos y 8 a 40 átomos de carbono.

El término “heterocicloxi” hace referencia al grupo heterociclo-O-.

El término “tioheterocicloxi” hace referencia al grupo heterociclo-S-.

El término “N-terminal” como tal se refiere a un glicopéptido que es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, para un glicopéptido de fórmula II, el N-terminal es la posición sustituida por el grupo R¹⁹ y R²⁰.

El término “oxiacilamino” o “aminocarboniloxi” hace referencia al grupo -OC(O)NRR donde cada R es de manera independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclo en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son tal como se ha definido en el presente documento.

El término “fosfono” hace referencia a -PO₃H₂.

El término “fosfonometilamino” hace referencia a -NH-CH₂-P(O)(OH)₂.

El término “fosfonometilaminometil” hace referencia a -CH₂-NH-CH₂-P(O)(OH)₂.

El término “R-terminal” como tal se refiere a un glicopéptido que es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, para un glicopéptido de fórmula I, el R-terminal es la posición sustituida por el grupo R⁵.

El término “grupo sacárido” hace referencia a un sacárido monoradical oxidado, reducido o sustituido unido de forma covalente al glicopéptido u otro compuesto vía cualquiera de los átomos de la fracción de sacárido, de manera preferible mediante el átomo de carbono de la aglicona. El término incluye sacáridos que contienen el grupo amino. Entre los sacáridos representativos se incluyen, por medio de ejemplo, hexosas tales como D-glucosa, D-manosa, D-xilosa, D-galactosa, vancosamina, 3-desmetil-vancosamina, 3-epi-vancosamina, 4-epi-vancosamina, acosamina, actinosamina, daunosamina, 3-epi-daunosamina, ristosamina, D-glucamina, N-metil-D-glucamina, ácido D-glucourónico, N-acetil-D-glucosamina, N-acetil-D-galactosamina, ácido salicílico, ácido idourónico, L-fucosa, y similares; pentosas tales como D-ribosa o D-arabinosa; cetosas tales como D-ribulosa o D-fructosa; disacáridos tales como 2-O-(α -L-vancosaminil)- β -D-glucopiranosa, 2-O-(3-desmetil- α -L-vancosaminil)- β -D-glucopiranosa, sacarosa, lactosa, o maltosa; derivados de tales como acetales, aminas, azúcares acilados, sulfatados y fosforilados; oligosacáridos que tengan entre 2 y 10 unidades de sacárido. A efectos de esta definición, estos sacáridos se mencionan usando la nomenclatura convencional de tres letras, y los sacáridos pueden estar tanto en su forma abierta o de manera preferible en su forma de piranosa.

El término “grupo sacárido que contiene amino” hace referencia a un grupo sacárido que tiene un sustituyente amino. Los grupos sacárido que contienen amino representativos incluyen L-vancosamina, 3-desmetil-vancosamina, 3-epi-vancosamina, 4-epi-vancosamina, acosamina, actinosamina, daunosamina, 3-epi-daunosamina, ristosamina, N-metil-D-glucamina y similares.

El término “grupo cicloalquilo unido a espiro” hace referencia a un grupo cicloalquilo unido a otro anillo mediante un átomo de carbono común a ambos anillos.

El término “esteroisómero” como tal se refiere a un compuesto dado que es bien conocido en la técnica, y hace referencia a otro compuesto que tiene la misma fórmula molecular, en el que los átomos que conforman el otro compuesto se diferencian en la forma en la que se orientan en el espacio, pero en el que los átomos del otro compuesto son iguales a los átomos en el compuesto dado respecto a qué átomos se unen con el resto de los átomos (por ejemplo un enantiómero, un diastereómero, o un isómero geométrico). Ver, por ejemplo, *Morrison and Boyd Organic Chemistry*, 1983, 4^a ed., Allyn and Bacon, Inc., Boston, Mass., página 123.

El término “sulfonamida” hace referencia a un grupo de fórmula $-\text{SO}_2\text{NRR}$, donde cada R es de manera independiente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclo en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo son tal como se ha definido en el presente documento.

5 El término “tiol” hace referencia al grupo $-\text{SH}$.

El término “tioalcoxi” hace referencia al grupo $-\text{S}-\text{alquilo}$.

10 El término “tioalcoxi sustituido” hace referencia al grupo $-\text{S}-\text{alquilo sustituido}$.

15 El término “tioariloxi” hace referencia al grupo arilo-S- en el que el grupo arilo es tal como se ha definido más arriba e incluye de manera opcional grupos arilo sustituidos también definidos más arriba.

El término “tioheteroariloxi” hace referencia al grupo heteroarilo-S- en el que el grupo heteroarilo es tal como se ha definido más arriba e incluye de manera opcional sustituido arilo grupos también como se han definido más arriba.

20 El término “derivados de tioéter” cuando se usa para hacer referencia a los compuestos de glicopéptido de esta invención incluye tioéteres(-S-), sulfóxidos($-\text{SO}-$) y sulfonas($-\text{SO}_2-$).

25 Como cualquiera de los grupos anteriores puede contener uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o modelos de sustitución que representen un impedimento estérico o sintético. Además, los compuestos de esta invención incluyen todas las formas estereoquímicas que surjan de la sustitución de estos compuestos.

30 “Ciclodextrina” incluye moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades de α -D-glucopiranosa unidas en las posiciones 1,4 mediante enlaces a como en el caso de la amilasa. β -Ciclodextrina o cicloheptaamilosa que contienen siete unidades de α -D-glucopiranosa. Tal como se usa en el presente documento, el término “ciclodextrina” también incluye derivados de ciclodextrina tales como hidroxipropil y sulfobutil éter ciclodextrina. Dichos derivados se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos nros 4.727.064 y 5.376.645. Una ciclodextrina preferida es la hidroxipropil β -ciclodextrina que tiene un grado de sustitución comprendido entre 4.1-5.1 según se mide por FTIR. Dicha ciclodextrina está comercialmente disponible de Cerestar (Hammond, Ind., USA) bajo el nombre de Cavitron.TM. 82003.

35 “Glicopéptido” hace referencia a antibióticos (dalbahéptidos) de oligopéptido (por ejemplo un heptapéptido), que se caracterizan por un núcleo péptido multi-anillo sustituido de manera opcional por grupos sacárido, tales como vancomicina. Los ejemplos de glicopéptidos incluidos en esta definición se pueden encontrar en “Glyopeptides Classification, Occurrence, and Discovery”, de Raymond C. Rao y Louise W. Crandall, (“Drugs and the Pharmaceutical Sciences” Volumen 63, editado por Ramakrishnan Nagarajan, publicado por Marcel Dekker, Inc.). Se describen ejemplos adicionales de glicopéptidos en las Patentes de los Estados Unidos 4.639.433; 4.643.987; 4.497.802; 4.698.327; 4.591.714; 5.840.684; y 5.843.889; en los Documentos EP 0 802 199; EP 0 801 075; EP 0 667 353; WO 97/28812; WO 97/38702; WO 98/52589; WO 98/52592; y en *J. Amer. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 13107-13108; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12041-12047; y *J. Amer. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4573-4590, Los glicopéptidos representativos incluyen los que se identifican como A477, A35512, A40926, A41030, A42867, A47934, A80407, A82846, A83850, A84575, AB-65, Actaplanina, Actinoidina, Ardacina, Avoparcina, Azureomicina, Balthimicina, Cloroorientina, Cloropolisporina, Decaplanina, N-dimetilvancomicina, Eremomicina, Galacardina, Helvecardina, Izupeptina, Kibdelina, LL-AM374, Manopeptina, MM45289, MM47756, MM47761, MM49721, MM47766, MM55260, MM55266, MM55270, MM56597, MM56598, OA-7653, Orenticina, Parvodicina, Ristocetina, Ristomicina, Sinmonicina, Teicoplanina, UK-68597, UK-69542, UK-72051, Vancomicina, y similares. El término “glicopéptido” tal como se usa en el presente documento se pretende también que incluya la clase general de péptidos descrita más arriba en los que está ausente la fracción de azúcar, es decir, la serie de glicopéptidos de la aglicona. Por ejemplo, la eliminación de la fracción de disacárido añadida al fenol de la vancomicina por hidrólisis suave da como resultado la vancomicina aglicona. También están en el alcance de la invención los glicopéptidos a los que se hayan añadido residuos adicionales de sacárido, especialmente aminoglicósidos, de manera similar a la vancosamina.

55 “Opcional” o “de manera opcional” significa que lo que se describe a continuación puede ocurrir o no, dependiendo de las circunstancias, y que la descripción incluye casos en los que dicho caso o circunstancia se produce y posibilidades en la que no. Por ejemplo, “sustituido de manera opcional” significa que un grupo puede estar o no sustituido con el sustituyente descrito.

60 Tal como se usa en el presente documento, los términos “solvente orgánico inerte” o “solvente inerte” o “diluyente inerte” significa un solvente o diluyente que sea esencialmente inerte en las condiciones de la reacción en la que se emplea como solvente o diluyente. Son ejemplos representativos de materiales que se pueden usar como solventes o diluyentes inertes incluyen, por medio de ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (“THF”), dimetilformamida (“DMF”), cloroformo (“ CHCl_3 ”), cloruro de metileno (o diclorometano o “ CH_2Cl_2 ”), dietil éter, acetato de etil, acetona, metiletil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina, y similares. A no ser que se especifique una cosa contraria, los solventes que se usan en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

El término “enlazado al nitrógeno” o “N-enlazado” significa un grupo o sustituyente unido al resto de un compuesto (por ejemplo un compuesto de fórmula I) mediante un enlace a un nitrógeno del grupo o sustituyente. El término “enlazado al oxígeno” significa un grupo o sustituyente unido al resto de un compuesto (por ejemplo un compuesto de fórmula I) mediante un enlace a un oxígeno del grupo o sustituyente. El término “enlazado al azufre” significa un grupo o sustituyente unido al resto de un compuesto (por ejemplo un compuesto de fórmula I) mediante un enlace a un azufre del grupo o sustituyente.

“Sal farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos padres, y que por otra parte no son dañinos de forma biológica, o en otra forma, a las dosis administradas. Los compuestos de esta invención son capaces de formar sales tanto de base como de ácido en virtud de la presencia de los grupos amino y carboxi de manera respectiva.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases orgánicas e inorgánicas. Entre las sales derivadas de bases inorgánicas se incluyen pero no se limitan a sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, y magnesio. Entre las sales derivadas de bases orgánicas se incluyen pero no se limitan a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas entre las que se incluyen aminas sustituidas de aparición natural, y aminas cíclicas, entre las que se incluyen isopropilamina, trimetil amina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína etilendiamina, glucosamina, N-alkilglucaminas, teobromina, purina, piperazina, piperidina, y N-etil-piperidina. Debe entenderse también que otros derivados del ácido carboxílico serían también útiles en la práctica de esta invención, por ejemplo amidas de ácido carboxílico, incluyendo carboxamidas, carboxamidas de alquilo inferior, di(alquilo inferior)carboxamidas, y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Los compuestos de esta invención contienen típicamente uno o más centros quirales. De acuerdo con ello, se pretende que esta invención incluya mezclas racémicas, diasterómeros, enantiómeros y mezclas enriquecidas en uno o más esteroisómeros. El alcance de la invención, tal como se describe y reivindica, abarca las formas racémicas de los compuestos, así como los enantiómeros individuales y las mezclas no racémicas de los mismos.

El término “tratamiento” tal como se usa en el presente documento incluye cualquier tratamiento de una dolencia o enfermedad en un animal, de forma particular un mamífero, de forma más particular un ser humano, e incluye:

- (I) evitar que la dolencia o enfermedad se produzca en un sujeto que pueda tener propensión a la enfermedad, pero no haya sido aún diagnosticado de la misma;
- (II) inhibir la dolencia o enfermedad es decir, es decir, detener su desarrollo; aliviar la dolencia o enfermedad es decir, ser causa de la regresión de la enfermedad; o aliviar las dolencias causadas por la enfermedad, es decir, los síntomas de la enfermedad.

El término “estado de enfermedad que se alivia mediante tratamiento con un antimicrobiano de amplio espectro” o “enfermedad bacteriana” tal como se usa en el presente documento se pretende que cubra todos los estados de enfermedad que se reconocen por lo general en la técnica que se tratan de forma útil con un antimicrobiano de amplio espectro en general, y aquellos estados de enfermedad que se ha encontrado que se tratan de forma útil con a los antibacterianos específicos de esta invención. Dichos estados de enfermedad incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de un mamífero afectado con bacterias patógenas, de manera particular estafilococos (sensibles y resistentes a la meticillina), estreptococos (sensibles y resistentes a la penicilina), enterococos (sensibles y resistentes a la vancomicina), y *Clostridium difficile*.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” hace referencia a la cantidad que es suficiente para llevar a cabo el tratamiento, tal como se ha definido en el presente documento, cuando se administra a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo del sujeto y del estado de la enfermedad que está siendo tratada, la gravedad de la afección y la forma de la administración, y puede determinarse de manera rutinaria por una persona experta en la técnica.

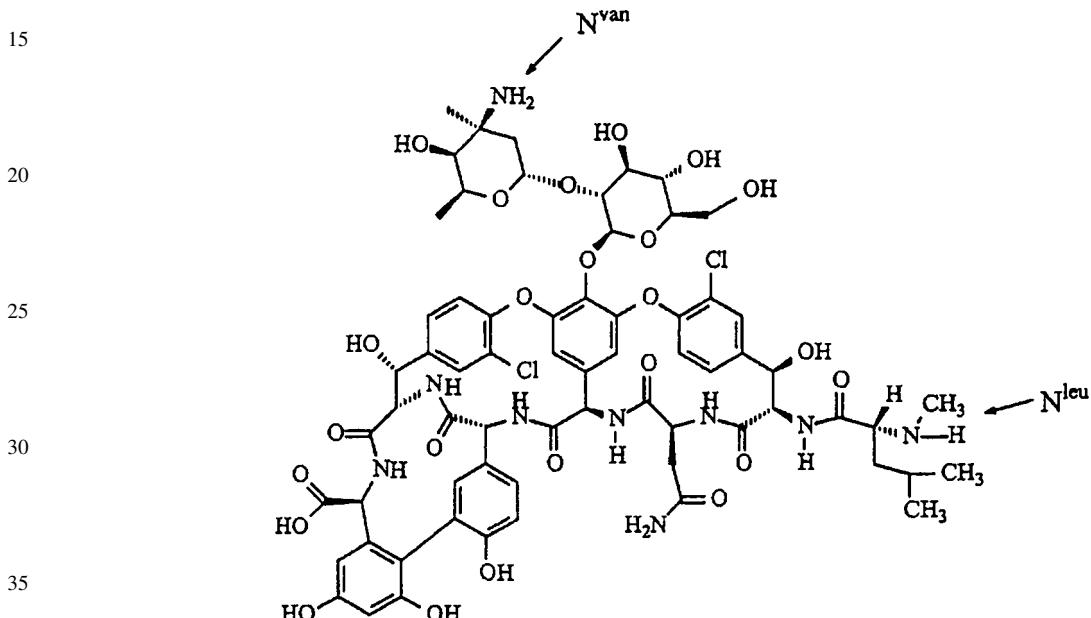
El término “grupo protector” o “grupo bloqueante” hace referencia a cualquier grupo que, cuando está unido a uno o más hidroxi, tiol, amino, carboxi u otros grupos de los compuestos, evita que se produzcan reacciones no deseadas en estos grupos, y dicho grupo protector se puede eliminar mediante etapas químicas o enzimáticas convencionales para reestablecer los grupos hidroxi, tiol, amino, carboxi u otros. El grupo bloqueante eliminable concreto que se puede emplear no es crítico, y entre los grupos bloqueantes eliminables preferidos del hidroxilo se incluyen sustituyentes convencionales tales como alilo, bencilo, acetilo, cloroacetilo, tiobencilo, bencilidina, fenacilo, t-butil-difenilsililo y cualquier otro grupo que se pueda introducir por procedimientos químicos a una funcionalidad de hidroxilo y después se pueda eliminar de manera selectiva con procedimientos químicos o enzimáticos en condiciones suaves compatibles

con la naturaleza del producto. Los grupos protectores se describen con más detalle en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 3^a Ed., 1999, John Wiley and Sons, N.Y.

5 Los grupos bloqueantes de amino preferidos que se pueden eliminar incluyen sustituyentes convencionales tales como t-butoxicarbonilo (t-BOC), benciloxicarbonilo (CBZ), fluorenilmeloxicarbonilo (Fmoc), aliloxicarbonilo (ALOC) y similares, que se pueden eliminar en condiciones convencionales compatibles con la naturaleza del producto.

10 Los grupos protectores de carboxilo preferidos incluyen ésteres tales como metilo, etilo, propilo, t-butilo, etc., que se pueden eliminar en condiciones suaves compatibles con la naturaleza del producto.

“Vancomicina” hace referencia a un antibiótico de glicopéptido que tiene la fórmula:



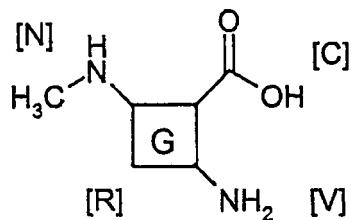
Cuando se describen los derivados de vancomicina, El término “N^{van}-” indica que un sustituyente está unido de forma covalente al grupo amino de la fracción de vacosamina de la vacomicina.

Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de glicopéptido de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los procedimientos y metodologías generales siguientes. Se apreciará que donde se proporcionan condiciones de procesado típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), se pueden usar igualmente otras condiciones de procesado a no ser que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes concretos usados, pero dichas condiciones las puede determinar una persona experta en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

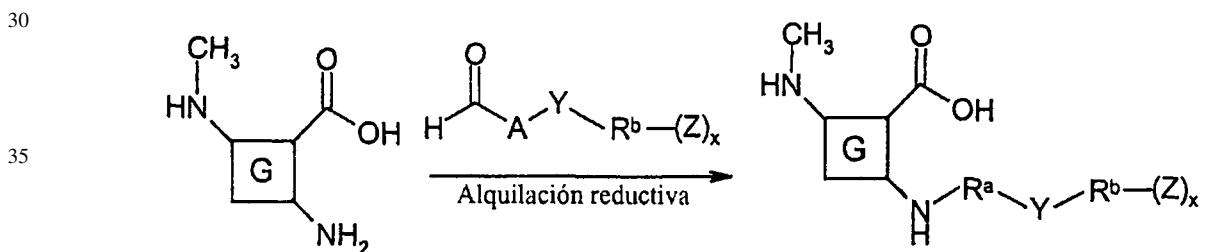
De forma adicional, tal como será evidente para aquellas personas expertas en la materia, puede ser necesario el empleo de grupos protectores convencionales para evitar que algunos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para una función particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen muchos grupos protectores, así como su introducción y eliminación, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en dicho documento.

En los siguientes esquemas de reacción, los compuestos de glicopéptido se representan de forma simplificada en forma de una caja marcada como “G” que muestra el carboxilo terminal marcado [C], el amino terminal de la vancosamina marcado [V], el amino terminal “no-sacárido” (fracciones de leucina y amina) marcado [N], y de manera opcional, la fracción de resorcinol marcado [R] como sigue:



- 10 Se puede preparar un compuesto de glicopéptido de la presente invención, que está sustituido en el C-terminal con un sustituyente que comprende uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5) grupos fosfono(-PO₃H₂), acoplando un compuesto de glicopéptido correspondiente en el que el C-terminal es un grupo carboxilo con un compuesto adecuado que contenga fosfono. Por ejemplo, se puede acoplar un compuesto de glicopéptido en el que el C-terminal sea un grupo carboxilo con un fosfono que contenga un compuesto de amina, alcohol, o tiol para formar una amida, un éster, o un tioéster, de manera respectiva. Por ejemplo se puede preparar un compuesto de glicopéptido de fórmula I en el que R³ sea una fracción enlazada con el nitrógeno que comprende uno o más grupos fosfono acoplando un compuesto de glicopéptido de fórmula I correspondiente en el que R³ es hidroxi con la condición que la amina que contiene fosfono para formar la fórmula I en la que R³ es una fracción enlazada con el nitrógeno comprende uno o más grupos fosfono.
- 15
- 20 Un compuesto de glicopéptido de la presente invención, que está sustituido en el C-terminal con un sustituyente que comprende uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5) grupos fosfono(-PO₃H₂), y en el que el amino terminal de la vancosamina (V) está sustituido, se puede preparar en primer lugar mediante una alquilación reductiva del correspondiente compuesto de glicopéptido en el que el amino terminal de la vancosamina (V) es la amina libre (NH₂) y a continuación acoplar el compuesto de glicopéptido correspondiente con el compuesto que contiene fosfono necesario (por ejemplo amina, alcohol, o tiol que contiene fosfono).
- 25

Por medio de ejemplo, un compuesto de glicopéptido, tal como la vancomicina, puede alquilarse de forma reductiva en primer lugar tal como se muestra en la siguiente reacción:



- 40 en la que A representa R^a menos un átomo de carbono y R^a, R^b, Y, Z y x son tal como se ha definido en el presente documento. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente poniendo en contacto en primer lugar un equivalente del glicopéptido, es decir, vancomicina, con un exceso, de manera preferible comprendido entre 1,1 y 1,3 equivalentes del aldehído deseado en presencia de un exceso de manera preferible de aproximadamente 2,0 equivalentes, de una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina (DIPEA) y similares. Esta reacción se lleva a cabo de forma habitual en un diluyente injerte tal como DMF o acetonitrilo/agua, a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,25 a 2 horas hasta que se haya completado de manera sustancial la formación de la correspondiente imina y/o hemiaminal. La imina y/o hemiaminal resultante no se aísla por lo general, pero se hace reaccionar *in situ*, con un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, borano de piridina, o similares, para dar la amina correspondiente. Esta reacción de se lleva a cabo manera preferible poniendo en contacto la imina y/o hemiaminal con un exceso, de manera preferible de aproximadamente 3 equivalentes, de ácido trifluoroacético seguido, de aproximadamente entre 1 y 1,2 equivalentes del agente reductor a temperatura ambiente en metanol o acetonitrilo/agua. El producto alquilado resultante se purifica fácilmente por medios convencionales, tales como precipitación y/o HPLC de fase reversa. De manera sorprendente, formando la imina y/o hemiaminal en presencia de una trialquil amina, y a continuación acidificando con ácido trifluoroacético antes de ponerlo en contacto con el agente reductor, la selectividad de la reacción de alquilación reductiva se mejora en gran medida, es decir, la alquilación reductiva en el grupo amino del sacárido (por ejemplo, vancosamina) se favorece grandemente sobre la alquilación reductiva en el N-terminal (por ejemplo, el grupo leucinilo) en una relación de al menos 10:1, de manera más preferible 20:1.
- 45
- 50
- 55

- 60 El procedimiento anterior es una mejora significativa sobre procedimientos anteriores para alquilar de forma selectiva un grupo amino sacárido de un antibiótico de glicopéptido. Así, la presente invención también proporciona un procedimiento para alquilar un glicopéptido que comprende un sacárido-amina, que comprende:

65 combinar un aldehído o cetona, una base adecuada, y el glicopéptido, para proporcionar una mezcla de reacción;

acidificar la mezcla de reacción; y

ES 2 271 012 T3

combinar la mezcla de reacción con un agente reductor adecuado, para dar lugar a un glicopéptido alquilado en el emplazamiento de sacárido-amina. De manera preferible, el glicopéptido comprende al menos un grupo amino diferente del sacárido-amina.

5 De manera preferible, la alquilación reductiva en el sacárido-amina se favorece sobre la alquilación reductiva en el otro grupo amino del glicopéptido en al menos aproximadamente 10:1; y de manera más preferible, al menos de aproximadamente 15:1 o de aproximadamente 20:1.

10 El procedimiento de alquilación reductiva de la invención se lleva a cabo de forma habitual en presencia de un solvente o combinación de solventes adecuado, tales como, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado por ejemplo cloruro de metileno), un éter lineal o ramificado (por ejemplo dietil éter, tetrahidrofurano), un hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno o tolueno), un alcohol (metanol, etanol, o isopropanol), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona, tetrametil urea, N,N-dimetilacetamida, dietilformamida (DMF), 1-metil-2-pirrolidinona, tetrametilenosulfóxido, glicerol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, N,N-dimetilpropileno urea (DMPU) o dioxano. De manera preferible la alquilación se lleva a cabo en acetonitrilo/agua, o DMF/metanol.

20 De manera preferible, la reducción (es decir, el tratamiento con el agente reductor) se lleva a cabo en presencia de un solvente protílico, tal como, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, o butanol), agua, o similares.

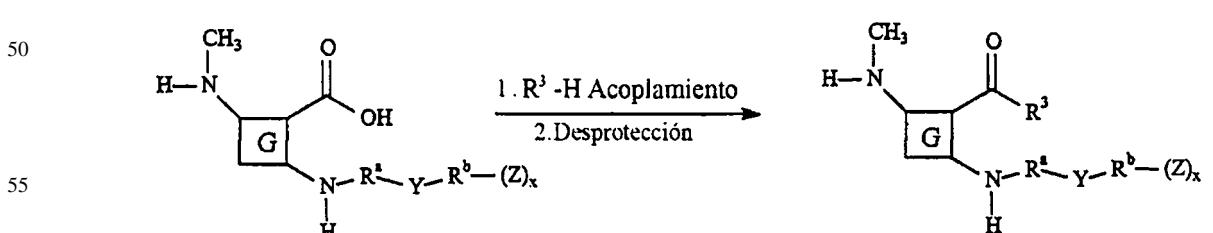
25 El procedimiento de alquilación reductiva de la invención se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada para rebajar la temperatura del punto de reflujo de la mezcla de reacción. De manera preferible la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida en el intervalo entre aproximadamente 0°C. y aproximadamente 100°C. De manera más preferible a una temperatura comprendida en el intervalo entre aproximadamente 0°C. y aproximadamente 50°C., o en el intervalo entre aproximadamente 20°C. y aproximadamente 30°C.

30 Se puede emplear cualquier base adecuada el procedimiento de alquilación reductiva de la invención. Entre las bases adecuadas se incluyen aminas terciarias (por ejemplo diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o trietilamina) y similares.

35 Se puede usar cualquier ácido adecuado para acidificar la mezcla de reacción. Entre los ácidos adecuado se incluyen los ácidos carboxílicos (por ejemplo ácido acético, ácido tricloroacético, ácido cítrico, ácido fórmico, o ácido trifluoroacético), ácidos minerales (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico), y similares. Un ácido preferido es ácido trifluoroacético.

40 Son conocidos en la técnica los agentes reductores adecuados para llevar a cabo el procedimiento de alquilación reductiva de la invención. Se puede emplear cualquier agente reductor adecuado en los procedimientos de la invención, siempre que sea compatible con la funcionalidad presente en el glicopéptido. Por ejemplo, entre los agentes reductores adecuados se incluyen cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, piridina/borano, borohidruro de sodio, y borohidruro de zinc. La reducción se puede llevar a cabo también en presencia de un catalizador de metal de transición (por ejemplo paladio o platino) en presencia de una fuente de hidrógeno (por ejemplo hidrógeno gaseoso o ciclohexadieno). Ver, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1992), 899 900.

45 El derivado de glicopéptido que resulta de la alquilación reductiva se acopla a continuación con una amina que contiene fosfono(R³-H) para formar un enlace de amida. Esta reacción se ilustra mediante la siguiente reacción:



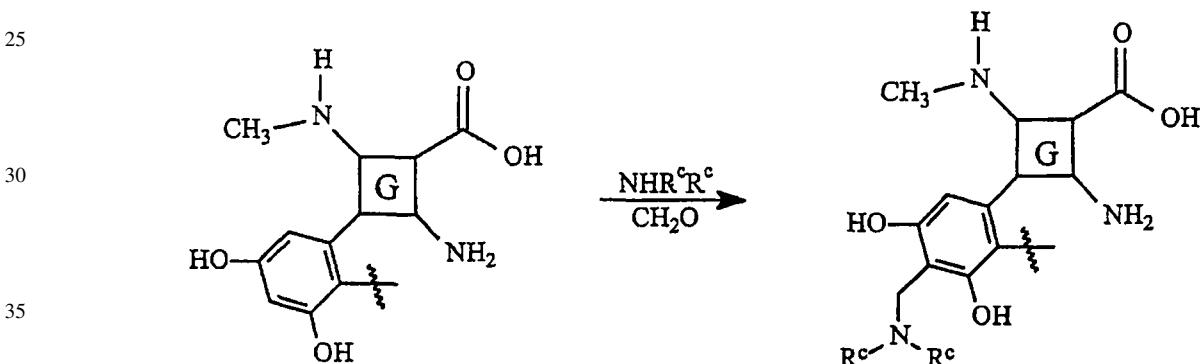
60 donde R³ es un grupo enlazado al nitrógeno que comprende uno o más grupos fosfono. En esta reacción, el derivado de glicopéptido se pone habitualmente en contacto con la amina en presencia de un reactivo acoplador del péptido, tales como PyBOP y HOBT, para proporcionar la amida. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un diluyente inerte, tal como DMF, a un intervalo de temperatura comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C durante aproximadamente entre 1 y 24 horas o hasta que la reacción de acoplamiento esté esencialmente completa. La posterior desprotección usando procedimientos y reactivos convencionales da lugar al compuesto de esta invención.

65 Si se desea, la etapa de acoplamiento con la amina que se describe más arriba se puede llevar a cabo en primer lugar para conseguir una amida, seguido por la alquilación reductiva y desprotección para dar lugar al compuesto de la invención.

Si se desea, el compuesto de glicopéptidos de esta invención se puede preparar también en un procedimiento en pasos con un precursor del grupo $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$ que se une en primer lugar al glicopéptido mediante alquilación reductiva, seguido de la posterior elaboración del precursor ligado usando procedimientos y reactivos convencionales para formar el grupo $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$. De forma adicional, se pueden emplear también cetonas en las reacciones de 5 alquilación reductiva anteriormente descritas para dar las aminas α -sustituidas.

Se puede emplear cualquier glicopéptido que tenga un grupo amino en estas reacciones de alquilación reductiva. Dichos glicopéptidos son bien conocidos en la técnica, y bien están comercialmente disponibles o se pueden aislar mediante procedimientos convencionales. Los glicopéptidos adecuados se describen, por medio de ejemplo, en las 10 Patentes de los Estados Unidos nros 3.067.099; 3.338.786; 3.803.306; 3.928.571; 3.952.095; 4.029.769; 4.051.237; 4.064.233; 4.122.168; 4.239.751; 4.303.646; 4.322.343; 4.378.348; 4.497.802; 4.504.467; 4.542.018; 4.547.488; 4.548.925; 4.548.974; 4.552.701; 4.558.008; 4.639.433; 4.643.987; 4.661.470; 4.694.069; 4.698.327; 4.782.042; 4.914.187; 4.935.238; 4.946.941; 4.994.555; 4.996.148; 5.187.082; 5.192.742; 5.312.738; 5.451.570; 5.591.714; 15 5.721.208; 5.750.509; 5.840.684; y 5.843.889. De manera preferible, el glicopéptido empleado en la reacción anterior es vancomicina.

Tal como se ilustra en el siguiente esquema, se puede introducir una cadena secundaria de aminoalquilo que contiene fosfona en la fracción de resorcinol de un glicopéptido, tal como vancomicina, mediante una reacción de Mannich (en este esquema, únicamente se muestra la fracción de resorcinol del glicopéptido por claridad). En esta 20 reacción se hace reaccionar una amina de fórmula $NHRR'$ (en la que uno o ambos de R y R' es un grupo que comprende uno o más grupos fosfona), y un aldehído (por ejemplo CH_2O), tal como formalina (una fuente de formaldehído), con el glicopéptido en condiciones básicas para dar el derivado de glicopéptido.



Se pueden preparar los compuestos de la invención que comprenden un sulfóxido o sulfona a partir de los tiocompuestos correspondientes usando reactivos y procedimientos convencionales. Entre los agentes adecuados para oxidar un tiocompuesto a un sulfóxido se incluyen, por medio de ejemplo, peróxido de hidrógeno, perácidos tales como ácido 3-cloroperoxibenzoico (MCPBA), peryodato de sodio, clorito de sodio, hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio, hipoclorito de tert-butilo y similares. Se pueden emplear también reactivos oxidantes quirales (reactivos ópticamente activos) para dar sulfóxidos quirales. Dichos reactivos ópticamente activos son bien conocidos en la técnica e incluyen, 40 por ejemplo, los reactivos que se describen en Kagen y col., *Synlett.*, 1990, 643-650.

Son también bien conocidos en la técnica los aldehídos y cetonas empleados en las anteriores reacciones de alquilación reductiva y bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales usando materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles, (por ejemplo ver, March, *Advanced Organic Chemistry*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1992), y referencias citadas en dicho documento).

Los compuestos sustituidos con fosfona (por ejemplo las aminas, alcoholes o tioles sustituidos con fosfona) bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales usando materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles. Ver, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 4^a 55 ed., 1992, John Wiley and Sons, Nueva York, página 959; y Frank R. Hartley (ed.) *The Chemistry of Organofosphorous Compounds*, vol. 1-4, John Wiley and Sons, Nueva York (1996). El ácido aminometilfosfónico está disponible comercialmente de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin.

Los detalles adicionales y otros procedimientos para preparar los compuestos de esta invención se describen en los 60 Ejemplos siguientes.

Composiciones farmacéuticas

Esta invención también incluye una composición farmacéutica que contiene el nuevo compuesto de glicopéptidos 65 de esta invención. De acuerdo con ello, el compuesto de glicopéptido, de manera preferible de una sal farmacéuticamente aceptable, se puede formular para administración oral o parenteral para el tratamiento terapéutico o profiláctico de infecciones bacterianas.

- Por medio de ejemplo, el compuesto de glicopéptido se puede premezclar con vehículos farmacéuticos y excipientes convencionales, y usarse en forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Dichas composiciones farmacéuticas contendrán entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 90% en peso del compuesto activo, y de forma más general entre aproximadamente un 10 y aproximadamente un 30%. Las composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos y excipientes habituales, tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, kaolín, manitol, fosfato de calcio, cloruro de sodio, y ácido algínico. Entre los desintegrantes habitualmente usados en las formulaciones de esta invención se incluyen croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz glicolato de almidón de sodio y ácido algínico.
- Una composición líquida estará constituida por lo general de una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo(s) líquido(s) adecuado por ejemplo etanol, glicerina, sorbitol, solventes no acuosos tales como polietilén glicol, aceites o agua, de manera opcional con un agente suspensor, un agente solubilizante (tal como una ciclodextrina), conservante, tensioactivo, agente mojante, aroma o agente colorante. De manera alternativa, se puede preparar una formulación líquida a partir de un polvo que se puede reconstituir.
- Por ejemplo, se puede reconstituir con agua un polvo que contiene compuesto activo, agente suspensor, sacarosa y un endulzante para formar una suspensión; y se puede preparar un jarabe a partir de un polvo que contiene ingrediente activo, sacarosa y un endulzante.
- Se puede preparar una composición en forma de comprimido usando cualquier vehículo(s) farmacéutico(s) que se usen de manera rutinaria para preparar composiciones sólidas. Entre los ejemplos de dichos vehículos se incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina y ligantes, por ejemplo polivinilpirrolidona. Se puede proporcionar también el comprimido con un recubrimiento de película de color, o bien incluirse el color como parte de los vehículo(s). Además, el compuesto activo se puede formular de una forma de liberación controlada de dosis mediante un comprimido que comprenda una matriz hidrófila o hidrófoba.
- Se puede preparar una composición en forma de cápsula usando procedimientos rutinarios de encapsulación, por ejemplo, incorporando el compuesto activo y los excipientes al interior de una cápsula de gelatina dura. De forma alternativa, se puede preparar una matriz semisólida de compuesto activo y polietilén glicol de alto peso molecular, y ello introducirse en el interior de una cápsula de gelatina dura; o se puede preparar una solución de compuesto activo en polietilén glicol o una suspensión en aceite comestible, por ejemplo parafina líquida o aceite de coco fraccionado, y ello introducirse en el interior de una cápsula de gelatina blanda.
- Entre los ligantes de comprimido que se pueden incluir están acacia, metil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinil pirrolidona (Povidona), hidroxipropil metilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa. Entre los lubricantes que se pueden incluir están estearato de magnesio u otro estearato metálico, ácido esteárico, silicona fluida, talco, ceras, y sílice coloidal.
- Se pueden también usar agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria, aroma de cereza o similar. De forma adicional, puede ser deseable añadir un agente colorante para volver más atractiva la apariencia de la forma de dosificación, o para ayudar a identificar el producto.
- Se pueden formular los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se suministran por vía parenteral para administración intramuscular, intratecal, o intravenosa.
- Una composición típica para administración intramuscular o intratecal estará constituida por una suspensión o solución de ingrediente activo en un aceite, por ejemplo aceite de araquidonia o aceite de sésamo. Una composición típica para administración intravenosa o intratecal estará constituida por una solución acuosa isotónica que contenga, por ejemplo ingrediente activo y dextrosa o cloruro de sodio, o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodio. Otros ejemplos son inyección de Ringer lactada, inyección de Ringer lactada más dextrosa, Normosol-M y dextrosa, Isolyte E, inyección de Ringer acilada y similares. De forma opcional, se puede incluir en la formulación un co-solvente, por ejemplo, polietileno glicol; un agente quelante, por ejemplo, ácido etilendiamina tetracético; un agente solubilizante, por ejemplo, una ciclodextrina; y un antioxidante, por ejemplo, metabisulfito de sodio. De manera alternativa, la solución puede criocongelarse y reconstituirse a continuación con un solvente adecuado justo antes de la administración.
- En una forma de realización preferida, los derivados de glicopéptido de esta invención se formulan en una solución acuosa que contiene una ciclodextrina. En otra forma de realización preferida los derivados de glicopéptido de esta invención se formulan en forma de un polvo liofilizado que contiene ciclodextrina o de un polvo estéril que contiene ciclodextrina. De manera preferible, la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter β -ciclodextrina; de manera más preferible, la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina. De manera típica, en una solución inyectable, la ciclodextrina comprenderá aproximadamente entre 1 y 25 por ciento en peso; de manera preferible, aproximadamente entre 2 y 10 por ciento en peso; de forma más preferible, aproximadamente 4 a 6 por ciento en peso, de la formulación. De forma adicional, la relación ponderal entre la ciclodextrina y el derivado de glicopéptido estará de manera preferible entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1.
- Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que son reactivas para administración rectal se pueden formular en forma de supositorios. Una formulación de supositorio típica estará constituida por lo

ES 2 271 012 T3

general de ingrediente activo con un agente ligante y/o lubricante tal como una gelatina o manteca de cacao u otra cera o grasa vegetal o sintética de bajo punto de fusión.

Se pueden formular los compuestos de esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos tras administración tópica como composiciones transdérmicas o dispositivos de liberación transdérmica ("parches"). Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, un soporte, un depósito del compuesto activo, una membrana de control, un recubrimiento y un adhesivo de contacto. Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. Es bien conocida en la técnica la construcción y uso de los parches transdérmicos para la dosificación de agentes farmacéuticos. Ver, por ejemplo La Patente de los Estados Unidos 5.023.252 otorgada el 11 de junio de 1991. dichos parches se pueden construir para liberación continua, discontinua o a demanda de los agentes farmacéuticos.

El compuesto activo es efectivo en un amplio intervalo de dosificaciones, y se administra por lo general en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto que se administre en realidad será determinada por el médico a cargo del paciente, a la luz de circunstancias relevantes, entre las que se incluyen la dolencia a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similar.

Las dosis adecuadas están comprendidas en el intervalo general de 0,01-100 mg/kg/día, de manera preferible 0,1-50 mg/kg/día. Para un ser humano medio de 70 kg, esto significaría de 0,7 mg a 7 g por día, o de manera preferible de 7 mg a 3,5 g por día. Una dosis más preferida para un ser humano es de aproximadamente 500 mg y aproximadamente 2 g por día.

Otras formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se pueden encontrar en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Company, Filadelfia, Pa., 17^a ed. (1985).

A continuación se ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

Ejemplo de formulación A

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para administración por vía oral de un compuesto de esta invención:

	Ingredientes	Cantidad por comprimido (mg)
35	Compuesto activo	200
	Lactosa, secada por pulverizado	148
40	Esterato de magnesio	2

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en una cápsula de gelatina de carcasa dura.

Ejemplo de formulación B

Este ejemplo ilustra la preparación de otra composición farmacéutica representativa para administración por vía oral de un compuesto de esta invención:

	Ingredientes	Cantidad por comprimido (mg)
50	Compuesto activo	400
	Almidón de maíz	50
	Lactosa	145
55	Esterato de magnesio	5

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en comprimidos de única medida.

Ejemplo de formulación C

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para administración por vía oral de un compuesto de esta invención.

ES 2 271 012 T3

Se prepara una suspensión oral que tiene la siguiente composición:

Ingredientes

5	Compuesto activo	1,0 g
	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloruro de Sodio	2,0 g
10	Metil parabeno	0,1 g
	Azúcar granulado	25,5 g
	Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
15	Aromatizante	0,035 ml
	Colorantes	0,5 mg
	Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo de formulación D

20 Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa que contiene un compuesto de esta invención.

Se prepara una preparación inyectable tamponada a un pH 4 que tiene la siguiente composición:

Ingredientes

25	Compuesto activo	0,2 g
	Solución tampón de Acetato de Sodio (0,4 M)	2,0 ml
30	HCl (1N)	c.s. hasta pH 4
	Agua destilada	c.s. hasta 20 ml

Ejemplo de formulación E

35 Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para inyección de un compuesto de esta invención.

40 Se prepara una solución reconstituida añadiendo 20 ml de agua estéril a 1 g del compuesto de esta invención. Antes del uso, la solución se diluye a continuación con 200 ml de un fluido intravenoso que es compatible con el compuesto activo. Dichos fluidos se eligen entre solución al 5% de dextrosa, cloruro de sodio al 0,9%, o una mezcla de dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9%. Otros ejemplos son inyección de Ringer lactada, inyección de Ringer lactada más dextrosa al 5%, Normosol-M y dextrosa al 5%, Isolyte E, e inyección de Ringer acilada.

Ejemplo de formulación F

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa que contiene un compuesto de esta invención.

50 Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

Ingredientes

55	Compuesto activo	0,1 5,0 g
	Hidroxipropil- β -ciclodextrina	1-25 g
	Solución acuosa de dextrosa al 5% (estéril)	c.s. hasta 100 ml

60 Los ingredientes anteriores se mezclaron y se ajustó el pH a 3,5. \pm 0,5 usando HCl 0,5 N o NaOH 0,5 N.

Ejemplo de formulación G

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa que contiene un compuesto de esta invención.

ES 2 271 012 T3

Una solución congelada adecuada para inyección que tiene la siguiente composición:

Solución congelada

5	Compuesto activo	250 mg a 1000 mg
	Hidroxipropil- β -ciclodextrina	250 mg a 10 g
	Excipientes - por ejemplo, dextrosa	0-50 g
10	Agua para inyección	10-100 ml

La relación ponderal entre la hidroxipropil- β -ciclodextrina y el compuesto activo estará de manera típica entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1.

15 *Procedimiento representativo:* La hidroxipropil- β -ciclodextrina y los excipientes, si hay alguno, se disuelven en aproximadamente un 80% del agua para inyección y se añade y disuelve el compuesto activo. El pH se ajusta con hidróxido de sodio 1 M a 4,7. \pm 0,3 y el volumen se ajusta a continuación a un 95% del volumen final con agua para inyección. Se controla y ajusta el pH, si es necesario, y el volumen se ajusta al volumen final con agua para inyección. Se esteriliza la formulación por filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros, y se coloca en un vial estéril en 20 condiciones asépticas. El vial se cierra, marca, y almacena congelado.

Ejemplo de formulación H

25 Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa que contiene un compuesto de esta invención.

Se prepara un polvo liofilizado útil para preparar una solución inyectable que tiene la siguiente composición:

30	Polvo liofilizado	
	Compuesto activo	250 mg a 1000 mg
	Hidroxipropil- β -ciclodextrina	250 mg a 10 g
35	Excipientes - por ejemplo, manitol, sacarosa y dextrosa	0-50 g
	Agente tampón - por ejemplo, citrato	0-500 mg

La relación ponderal entre la hidroxipropil- β -ciclodextrina y el compuesto activo estará de manera típica entre 40 aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1.

45 *Procedimiento representativo:* La hidroxipropil- β -ciclodextrina y los excipientes y agentes tamponantes, si hay alguno, se disuelven en aproximadamente un 60% del agua para inyección. Se añade y disuelve el compuesto activo, y el pH se ajusta con hidróxido de sodio 1 M a 4,0-5,0 y el volumen se ajusta a un 95% del volumen final con agua para inyección. Se controla y ajusta el pH, si es necesario, y el volumen se ajusta al volumen final con agua para inyección. 50 Se esteriliza la formulación por filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros, y se coloca en un vial estéril en condiciones asépticas. A continuación, el vial se somete a criodesecación usando un ciclo de liofilización adecuado. El vial se cierra (de manera opcional bajo vacío parcial o nitrógeno seco), marca, y almacena a temperatura ambiente o en refrigeración.

Ejemplo de formulación I

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa que contiene un compuesto de esta invención.

55 Se prepara un polvo estéril útil para preparar una solución inyectable que tiene la siguiente composición:

55	Ingredientes	
	Compuesto activo	250 mg a 1000 mg
	Hidroxipropil- β -ciclodextrina	250 mg a 10 g ¹
	Excipientes	opcional

65 La relación ponderal entre la hidroxipropil- β -ciclodextrina y el compuesto activo estará de manera típica entre 60 aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1.

ES 2 271 012 T3

Procedimiento representativo: La hidroxipropil- β -ciclodextrina y el compuesto activo (y los excipientes si los hay) se dispersan en un contenedor estéril apropiado, y el contenedor se sella (de manera opcional bajo vacío parcial o nitrógeno seco), marca, y almacena a temperatura ambiente o en refrigeración.

5 Administración a un paciente de las Formulaciones representativas H e I

Las formulaciones farmacéuticas descritas en los ejemplos de formulación H e I anteriores se pueden administrar por vía intravenosa a un paciente por el personal médico adecuado para tratar o prevenir infecciones gram positivas. Para la administración, las anteriores formulaciones se pueden reconstituir y/o diluir con un diluyente, tal como 10 dextrosa al 5% o solución salina estéril, como sigue:

15 *Procedimiento representativo:* El polvo liofilizado del ejemplo de formulación H (por ejemplo, que contiene 1000 mg de compuesto activo) se reconstituye con 20 ml de agua estéril y la solución resultante se diluye de forma adicional con 80 ml de solución salina estéril en una bolsa de infusión de 100 ml. La solución diluida se administra al paciente por vía intravenosa durante de 30 a 120 minutos.

Ejemplo de formulación J

20 Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para la aplicación tópica de un compuesto de esta invención.

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-10
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina	10
30 Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Aqua	c.s. hasta 100

35 Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y calientan a 60°C con agitación. Se añade a continuación una cantidad suficiente de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y a continuación se añade agua hasta c.s. hasta 100 g.

Ejemplo de formulación K

40 Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa que contiene un compuesto de esta invención.

45 Se prepara un supositorio con un total de 2,5 gramos, y tiene la siguiente composición:

Ingredientes	
Compuesto activo	500 mg
Witepsol H-15*	Lo necesario

55 (* triglicéridos de ácidos grasos saturados vegetales; un producto de Riches-Nelson, Inc., Nueva York, N.Y.)

55 Un compuesto activo preferido para incorporación a las formulaciones A-K es el compuesto 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo la sal de clorhidrato).

60 Utilidad

65 Los compuestos de glicopéptido de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles en tratamientos médicos, y muestran actividad biológica, incluyendo actividad antibacteriana, que se puede demostrar empleando los ensayos descritos en el presente documento. Dichos ensayos son bien conocidos de aquellas personas expertas en la técnica, y se mencionan y describen en Lorian "Antibiotics in Laboratory Medicine", Cuarta Edición, Williams and Wilkins (1991).

De acuerdo con ello, esta invención proporciona procedimientos para tratar enfermedades bacterianas o infecciosas, especialmente causadas por microorganismos Gram-positivos en animales. Los compuestos de esta invención son útiles de forma particular para el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina. Igualmente, los compuestos son útiles en el tratamiento de infecciones debidas a enterococos, incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (VRE). Entre los ejemplos de dichas infecciones se encuentran infecciones graves por estafilococos, tales como la endocarditis por estafilococos y la septicemia por estafilococos. El animal tratado puede bien ser susceptible o estar infectado con el microorganismo. El procedimiento de tratamiento comprende de forma habitual la administración al animal de una cantidad de un compuesto de esta invención que sea efectiva a este respecto.

10 Al llevar a cabo este procedimiento, el antibiótico se puede administrar en una única dosis diaria o en múltiples dosis al día. El régimen de tratamiento puede requerir la administración durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo de varios días, o de una a seis semanas. La cantidad por dosis administrada, o la cantidad total administrada dependerán de factores tales como la naturaleza y gravedad de la infección, la edad y la salud general del paciente, la 15 tolerancia del paciente al antibiótico, y el microorganismo o microorganismos de la infección. De manera preferible, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa.

Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de glicopéptido de la invención reducen la toxicidad en mamíferos cuando se administran a un mamífero. Por ejemplo, se ha encontrado que los derivados de la 20 invención sustituidos con fosfono reducen la acumulación en el hígado y/o riñón, en comparación con los compuestos correspondientes no sustituidos con fosfono. Más aún se espera que algunos compuestos de esta invención tengan una nefrotoxicidad reducida. De forma adicional, se ha descubierto que la adición de un compuesto de ciclodextrina a una 25 composición farmacéutica que contiene los compuestos de glicopéptido de esta invención reduce de forma adicional la nefrotoxicidad y/o acumulación en los tejidos del compuesto de glicopéptido cuando se administra a un mamífero.

25 Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar esta invención, y no se pretende que de manera alguna limiten el alcance de esta invención.

Ejemplos

30 En los ejemplos siguientes, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Cualquier abreviatura no definida tiene su significado general aceptado. A no ser que se indique otra cosa, todas las temperaturas están en grados Celsius.

35	ACN	=	acetonitrilo
	BOC, Boc	=	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	DIBAL-H	=	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	=	diisopropiletilamina
40	DMF	=	N,N-dimetilformamida
	DMSO	=	dimetil sulfóxido
	eq.	=	equivalente
	EtOAc	=	acetato de etilo
45	Fmoc	=	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	HOBT	=	1-hidroxibenzotriazol hidrato
	Me	=	metilo
	MS	=	espectroscopía de masas
50	PyBOP	=	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio
	TEMPO	=	2,2,6,6-tetrametil-piperidiniloxi, radical libre
	TFA	=	ácido trifluoroacético
	THF	=	tetrahidrofurano
55	TLC, tlc	=	cromatografía en capa fina

En los ejemplos siguientes, se consiguió el clorhidrato semi-hidrato de vancomicina de Alpharma, Inc. Fort Lee, N.J. 07024 (Alpharma AS, Oslo Norway). Otros reactivos y reactantes están disponibles de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. 53201.

60 Procedimiento general A

Alquilación reductiva de la vancomicina

65 Se añadió DIPEA (2 eq.) a una mezcla de vancomicina (1 eq.) y el aldehído deseado (1,3 eq.) en DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas y se monitorizó mediante HPLC de fase reversa. Se añadieron a la solución metanol y NaCNBH₃ (1 eq.), seguido de TFA (3 eq.). La agitación se continuó durante una hora más a temperatura ambiente. una vez se completó la reacción, se eliminó el metanol *a vacío*. La filtración dio como resultado

ES 2 271 012 T3

el producto crudo, que se purificó mediante HPLC de fase reversa. Si se desea, se pueden usar en este procedimiento otros antibióticos de glicopéptido.

Procedimiento general B

5

Síntesis del 2-(Deciltio)acetaldehído

Bajo nitrógeno, se añadió a una suspensión de carbonato de potasio (27 g, 200 mmol) en acetona (100 ml), bromuro de decilo (10 ml, 50 mmol) y mercaptoetanol (4,4 ml, 63 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 2 días, a continuación se repartió entre agua y hexano al 80%/acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con hidróxido de sodio 2N, se secó con sulfato de magnesio, y se eliminaron los volátiles bajo vacío para dar 2-(deciltio)etanol (10,2 g, 47 mmol) en forma de un líquido incoloro que se usó sin más purificación.

Bajo nitrógeno, el 2-(deciltio)etanol (50 g, 230 mmol), N,N-diisopropiletilamina (128 ml, 730 mmol) y cloruro de metileno (400 ml) se enfriaron hasta -40°C. A esta solución se añadió, a lo largo de 15 minutos, una solución de trióxido de azufre complejo de piridina (116 g, 730 mmol) en dimetil sulfóxido (600 ml) y cloruro de metileno (200 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos más a -40°C., a continuación se añadieron 600 mL de agua con hielo. La mezcla se retiró del baño de refrigeración, se añadió 1 L de agua, y los líquidos se separaron. La fase orgánica se lavó con 1 L de ácido clorhídrico 1 N, y se secó con sulfato de magnesio. La filtración dio como resultado 20 600 ml de líquido, que se diluyeron con 600 ml de hexano y se hizo pasar a través de una placa de sílice de 200 ml. La sílice se lavó con 100 ml de cloruro de metileno al 50%/hexano, a continuación con 300 ml cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío para dar el 2-(deciltio)acetaldehído (48 g, 220 mmol) en forma de un líquido incoloro que se usó sin más purificación.

25 Procedimiento general C

Síntesis de la N^{van}-2-(deciltio)etil Vancomicina

Procedimiento A: Bajo nitrógeno, se añadió clorhidrato hidrato de vancomicina (1 g, 0,64 mmol) a 2-(deciltio)acetaldehído (139 mg, 0,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (336 uL, 1,9 mmol) y la suspensión se agitó vigorosamente durante 2,5 horas, en el curso de las cuales se disolvió toda la vancomicina. Se añadió cianoborohidruro de sodio sólido (60 mg, 0,96 mmol), seguido de metanol (5 ml) y ácido trifluoroacético (250 µL, 3,2 mmol). La reacción se agitó durante 55 minutos a temperatura ambiente y se analizó mediante HPLC en fase reversa. La distribución del producto, basada en la absorción a 280 nm fue como sigue:

35

	<u>Tiempo de elución (min)</u>	<u>% de área</u>	<u>Producto</u>
40	2,0	29	vancomicina
	3,1	50	N ^{van} -2-(deciltio)etil vancomicina
	3,2	2	-
	3,3	7	N ^{leu} -2-(deciltio)etil vancomicina
	3,9	13	N ^{van} ,N ^{leu} -bis-[2-(deciltio)etil]vancomicina
45	4,0	0,5	-

Procedimiento B: Bajo nitrógeno, a una solución de 2-(deciltio)acetaldehído (crudo, 48 g, 220 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,4 L) se añadió clorhidrato hidrato de vancomicina sólido (173 g, 110 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (58 ml, 330 mmol).

50

La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas, en el curso de las cuales se disolvió toda la vancomicina, se añadió a continuación ácido trifluoroacético (53 ml, 690 mmol). La solución se agitó durante 90 minutos más, a continuación se añadieron cianoborohidruro de sodio sólido (10,5 g, 170 mmol) seguido de metanol (800 ml). Tras tres horas, la reacción se analizó mediante HPLC en fase reversa. La distribución del producto, basada en la absorción a 280 nm fue como sigue:

	<u>Tiempo de elución (min)</u>	<u>% de área</u>	<u>Producto</u>
60	2,0	15	vancomicina
	3,2	77	N ^{van} -2-(deciltio)etil vancomicina
	3,3	3	-
	3,4	0,5	N ^{leu} -2-(deciltio)etil vancomicina
	4,0	0,8	N ^{van} ,N ^{leu} -bis-[2-(deciltio)etil]vancomicina
65	4,1	4	-

ES 2 271 012 T3

La mezcla de reacción procedente de cualquiera de los procedimientos anteriores se vertió sobre agua (7 L), dando como resultado una solución ligeramente turbia. Se ajustó el pH de la solución a 5 con bicarbonato de sodio saturado, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Este precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y a continuación con acetato de etilo y se secó bajo vacío para dar como resultado la N^{van}-2-(deciltio) 5 etil vancomicina, que se usó sin más purificación.

Procedimiento C: Una solución de clorhidrato de vancomicina (3.0 g, 2,1 mmol) en ACN/H₂O (1:1, 30 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,54 g, 0,72 ml, 4.2 mmol) seguido de 2-(deciltio)acetaldehído (0,91 g, 4,2 mmol) a 25°C. 10 Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con TFA (1,92 g, 1,29 ml, 16.8 mmol) seguido de NaCNBH₃ (0,132 g, 2,1 mmol). Después de entre 5 y 10 minutos, el producto crudo N^{van}-2-(deciltio)etil vancomicina se precipitó en acetonitrilo (300 ml).

Ejemplo 1

15 Preparación del Compuesto 3

(Fórmula II en el que R³ es N-(fosfonometil)-amino; R⁵ es hidrógeno; R¹⁹ es hidrógeno, y R²⁰ es -CH₂CH₂-S-(CH₂)₉CH₃)

20 El bistrifluoroacetato de N^{van}-(2-deciltio)etil vancomicina (1 g, 0,53 mmol) y diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,33 mmol) se combinaron en DMF (10 ml) y se agitaron hasta homogeneidad. A continuación, se añadieron a la mezcla de reacción HOEt (0,080 g, 0,58 mmol) y PYBOP (0,300 g, 0,58 mmol). Después de 5-10 minutos, se añadió una solución homogénea que contenía ácido(aminometil)fosfónico (0,060 g, 0,53 mmol) y diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,33 mmol) en agua (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó mediante MS. Cuando 25 se juzgó que la reacción era completa, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (40 ml) y se centrifugó. El sobrenadante se descartó, y el residuo remanente que contenía el producto deseado se disolvió en acetonitrilo acuoso al 50% (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativo en fase reversa para dar el compuesto del título. MS calculado (M+) 1742,7; encontrado (MH+) 1743,6.

30 Ejemplo 2

Preparación de Compuesto 11

Fórmula II en la que R³ es -OH; R⁵ N-(fosfonometil)-aminometil; R¹⁹ es hidrógeno, y R²⁰ es -CH₂CH₂-NH-(CH₂)CH₃

35 Se combinaron ácido(aminometil)fosfónico (3,88 g, 35 mmol) y diisopropiletilamina (6,1 ml, 35 mmol) en agua (40 ml) y se agitaron hasta homogeneidad. Se añadieron a continuación acetonitrilo (50 ml) y formaldehído (solución al 37% en H₂O; 0,42 ml, 5,6 mmol) a la mezcla de reacción. Después de aproximadamente 15 minutos se añadieron 40 a la mezcla de reacción tanto N^{van}-decilaminoetil vancomicina (10,0 g, 5,1 mmol) como diisopropiletilamina (6,1 ml, 35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h, en dicho momento el pH se ajustó a aproximadamente 7 con TFA al 20% se eliminó el acetonitrilo *a vacío*, y se liofilizó el residuo. El sólido resultante se trituró con agua (100 mL), se recogió mediante filtración, se secó *al vacío* y se purificó mediante HPLC preparativo en fase reversa para dar el compuesto del título. MS calculado (MH+) 1756,6. encontrado (MH+) 1756,6.

45 Se preparó también el Compuesto 11 como sigue.

La sal de quinuclidina N^{van}-(decilaminoetil)vancomicina (500 mg, 0,28 mmol, sub-part f más adelante) y ácido aminometilfosfónico (155 mg, 1,4 mmol) se suspendieron en acetonitrilo acuoso al 50% (10 mL). Se añadió diisopropiletilamina (972 μL, 720 mg, 5,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta disolución de los sólidos. La mezcla de reacción se enfrió a continuación en un baño de hielo, y se añadió formalina (3,7%, fabricada por disolución de formalina comercial al 37% 1:9 con ACN al 50%/agua, 220 μL, 8,8 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0° durante 15 horas, en cuyo momento la reacción se había completado. La reacción se detuvo bruscamente a 0° por adición de HCl 3N hasta aproximadamente pH 2. se diluyó hasta 50 mL con ACN al 50%/agua, y a continuación se añadió acetonitrilo (75 mL, seguido de 5 x 10 mL en intervalos de 5 minutos, 125 mL en total) para precipitar el producto. El sólido se recogió por filtración a vacío y se secó a vacío. La purificación mediante HPLC preparativo en fase reversa proporcionó el compuesto del título.

Se preparó como sigue el intermedio tristrifluoroacetato de N^{van}-decilaminoetil vancomicina

60 a. *N*-Fmoc-2-(decilamino)etanol

2-(n-decilmamino)etanol (2,3 g, 11 mmol, 1,1 eq) y DIPEA (2,0 ml, 11 mmol, 1,1 eq) se disolvieron en cloruro de metileno (15 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (2,6 g, 10 mmol, 1,0 eq) en cloruro de metileno (15 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos, a continuación se lavó con ácido clorhídrico 3N (50 ml) dos veces y bicarbonato de sodio saturado (50 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Se usó el N-Fmoc-2-(decilamino)etanol (4,6 g, 11 mmol, 108%) sin más purificación.

b. *N-Fmoc-decilmaminoacetaldehido*

A una solución de cloruro de oxalilo (12,24 ml) y cloruro de metileno (50 mL) a entre -35 y -45°C se añadió DMSO (14,75 g) en cloruro de metileno (25 mL) a lo largo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 10 5 minutos a entre -35 y -45°C. Se añadió a lo largo de 25 minutos una solución de N-Fmoc-decilmaminoetanol (20,0 g) en cloruro de metileno (70 mL) y a continuación se agitó durante 40 minutos a entre -35 y -45°C. A continuación se añadió trietilamina (21,49 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a entre -10 y -20°C. La mezcla de reacción se detuvo bruscamente con agua (120 mL) seguido de ácido sulfúrico concentrado (20,0 g) a la vez que se mantenía 10 la temperatura interna a 0-5°C. Se aisló la capa orgánica, y se lavó con ácido sulfúrico al 2% (100 mL) agua (2 X 100 mL). Se destiló bajo vacío a 60°C la solución orgánica hasta aproximadamente 100 mL. Se añadió heptano (100 mL), se aumentó la temperatura del baño hasta 80°C y se continuó la destilación hasta un volumen residual de 100 mL. Se añadió más heptano (100 mL), y se repitió la destilación hasta un volumen de 100 mL. Se sustituyó el baño 15 caliente por otro de agua fría a 15°C. El baño se enfrió lentamente hasta 5°C a lo largo de 20 minutos para iniciar la precipitación del producto. La suspensión se enfrió a continuación hasta entre -5 y -10°C y la suspensión se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió a continuación en un embudo Buchner y se lavó con heptano (2 X 15 mL) frío (-5°C). El sólido húmedo se secó a vacío para dar el aldehído.

c. *Trifluoroacetato de N^{van}-(N-Fmoc-2-n-decilmaminoetil)vancomicina*

20 El clorhidrato de vancomicina (12 g, 7,7 mmol, 1,0 eq), N-Fmoc-2-(n-decilmamino)-acetaldehido (3,2 g, 7,6 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (2,6 ml, 14,9 mmol, 2,0 eq) se agitaron a temperatura ambiente en DMF (120 ml) durante 90 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,4 g, 22 mmol, 3,0 eq), seguido de metanol (120 ml) y a continuación, 25 ácido trifluoroacético (1,8 ml, 23 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, a continuación se eliminó el metanol bajo presión reducida. Se añadieron a la solución resultante 600 ml de dietil éter, dando lugar a un precipitado, que se filtró, se lavó con éter, y se secó a vacío. El producto crudo se purificó en una columna súbita de fase reversa, se eluyó con acetonitrilo al 10, 20, 30% en agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) para eliminar las impurezas residuales (tales como vancomicina residual), a continuación el producto se eluyó con acetonitrilo al 70% en agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar 9 g de N^{van}-(N-Fmoc-2-n-decilmaminoetil)vancomicina en forma de sal de trifluoroacetato (4,3 mmol, 56%).

d. *Trifluoroacetato de N^{van}-2-(n-Decilmamino)etil vancomicina*

La N^{van}-(N-Fmoc-2-n-decilmaminoetil)vancomicina (100 mg) se disolvió en 1 ml DMF (1 ml) y se trató con piperidina (200 µL) durante 30 minutos. La mezcla se precipitó en éter, se centrifugó y lavó con acetonitrilo. El HPLC 35 preparativo en fase reversa acetonitrilo al 10-70% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% a lo largo de 120 minutos) proporcionó la N^{van}-2-(n-decilmamino)etil vancomicina en forma de la sal de TFA.

Se preparó como sigue el intermedio de sal de quinuclidina de la de N^{van}-decilmaminoetil vancomicina.

e. *N^{van}-(N'-Fmoc-decilmaminoetil)vancomicina*

Se añadió a un matraz de 2 L equipado con agitador mecánico clorhidrato de vancomicina (50,0 g), N-Fmoc-decilmaminoacetaldehido (13,5 g), DMF (400 mL) y N,N-diisopropiletilamina (11,7 mL). La suspensión se agitó a 45 temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo momento todos los sólidos se habían disuelto. Se añadió metanol (190 mL) seguido de ácido trifluoroacético (10,4 mL). Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado durante 5 minutos, se añadió en una porción el complejo borano-piridina (3,33 g), y se lavó con metanol (10 mL). Después de agitar durante 4 horas, la reacción se enfrió hasta 5-10°C con un baño de hielo, y se añadió agua (675 mL) a una velocidad que permitiera mantener la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se añadió NaOH al 10% hasta pH 4,2-4,3 (aprox. 15 mL). El residuo resultante se enfrió en 50 un baño de hielo durante 1 hora, y a continuación se recogió por filtración a vacío, y se lavó con agua fría (2 X 100 mL). El sólido húmedo se secó al vacío a 50°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color entre crema y rosa claro.

f. *Sal de quinuclidina de N^{van}-(decilmaminoetil)vancomicina*

55 La N^{van}-(N'-Fmoc-decilmaminoetil)vancomicina (88 g, 42 mmol) se disolvió in DMF (500 mL) mediante agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió quinuclidina (9,4 g, 84 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El DMF se eliminó al vacío y el sólido se trituró con acetonitrilo (700 mL) durante 3 horas. El sólido se recogió en un embudo Buchner y se trituró con acetonitrilo (200 mL) durante 16 horas. Se añadió en ese 60 momento más acetonitrilo (500 mL), y a continuación se resuspendió en acetonitrilo (500 mL). Después de agitar durante dos horas, los sólidos se recogieron en un embudo Buchner y se secaron al vacío para dar el compuesto del título.

ES 2 271 012 T3

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 12

5 (Fórmula II en la que R³ es -OH; R⁵ N-(fosfonometil)-aminometil; R¹⁹ es hidrógeno, y R²⁰ es -CH₂CH₂-S-(CH₂)₉CH₃)

10 El ácido(aminometil)fosfónico (0,295 g, 266 mmol) y diisopropiletilamina (0,649 ml, 3,72 mmol) se combinaron en agua (5 ml) y se agitaron hasta homogeneidad. A continuación se añadieron a la mezcla de reacción formaldehído (solución al 37% en H₂O; 0,044 ml, 0,585 mmol) y acetonitrilo (5 ml). Después de aproximadamente 15 minutos se añadieron a la mezcla de reacción tanto bistrifluoroacetato de N^{van}-(2-deciltio)etil vancomicina (1 g, 0,53 mmol) como diisopropiletilamina (0,649 ml, 3,72 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h, en dicho momento, la mezcla de reacción se diluyó con ACN (40 ml) y se centrifugó. El sobrenadante se eliminó, y el residuo resultante que contenía el producto deseado se disolvió en acetonitrilo acuoso al 50% (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título. MS calculado (M⁺) 1772,7, encontrado (MH⁺) 1773,4.

15 Usando los procedimientos anteriores y los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos que se muestran en la Tabla I. Los datos de espectros de masa de dichos compuestos fueron como sigue:

Compuesto N°	PM (base libre)	MH ⁺ observado
1	1725,63	1726,6
2	1726,62	1727,5
3	1742,68	1743,6
4	1724,64	1725,6
5	1742,96	1743,6
6	1786,03	1786,4
7	1785,04	1785,8
8	1799,07	1799,7
9	1770,74	1771,8
10	1772,99	1774,3
11	1755,66	1756,6
12	1772,71	1773,4
13	1756,64	1757,6
14	1754,67	1755,7
15	1772,99	1773,7
16	1816,06	1816,5
17	1815,01	1816,2
18	1829,10	1829,8
19	1878,1	1878,2
20	1802,74	1803,5
21	1830,75	1831,7
22	1849,66	1850,6
23	1800,76	1801,6
24	1801,04	1801,6
25	1932,86	1934,0
26	1880,12	1880,7

Ejemplo 4

Preparación de un intermedio útil para preparar un compuesto de la invención (Fórmula II en la que R³ es -OH; R⁵ es H; R¹⁹ es Hidrógeno, y R²⁰ es 4-(4-clorofenil)bencil

5 Se equipó un matraz de tres bocas con un condensador, entrada de nitrógeno, y un equipo de agitación vertical. El matraz se cargó con sal de acetato A82846B pulverizada (20,0 g, 1,21 X 10⁻³ mol) y metanol (1000 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió 4'-clorobifenilcarboxaldehído (2,88 g, 1,33 X 10⁻² mol, 1,1 eq.) a la mezcla agitada, seguido de metanol (500 ml). Finalmente, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,84 g, 1,33 X 10⁻² mol, 1,1 eq.) seguido de metanol (500 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo (aproximadamente 65°C).

10 15 Despues de 1 hora a reflujo, la mezcla de reacción alcanzó la homogeneidad. Despues de 25 horas a reflujo, se eliminó la fuente de calor, y la mezcla de reacción transparente se midió con un pH-metro (6,97 a 58,0°C.). Se añadió gota a gota NaOH 1N (22,8 ml) para ajustar el pH a 9,0 (a 54,7°C.). Se equipó el matraz con un cabezal de destilación, y la mezcla se concentró bajo vacío parcial hasta un peso de 322,3 gramos mientras se mantenía la temperatura del recipiente entre a 40° y 45°C.

20 25 Se sustituyó el cabezal de destilación por un embudo de adición que contenía 500 ml de isopropanol (IPA). Se añadió el IPA gota a gota a la solución a temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. Despues de haberse añadido aproximadamente 1/3 del IPA, se formó un precipitado granular. Se añadió el resto del IPA a mayor velocidad tras iniciarse la precipitación. Se pesó el matraz, y se encontró que contenía 714,4 gramos de la suspensión IPA/metanol.

30 35 Se volvió a equipar el matraz con un cabezal de destilación y se destiló bajo vacío parcial para eliminar el resto de metanol. La suspensión resultante (377,8 g) se dejó escarchar en el congelador durante toda la noche. El producto crudo se filtró a través de un paño de polipropileno y se aclaró dos veces con 25 ml de IPA frío. Despues de dejarlo secar durante 5 minutos en el embudo, el material se colocó en el horno de vacío a 40°C. Se recuperó un sólido rosa claro (22,87 g (teoría = 22,43 g)) El análisis HPLC frente a patrón indicó un 68,0% por ciento en peso del compuesto del título (4-[4-clorofenil]bencil-A82846B) en el sólido crudo, que se traduce a un rendimiento en crudo corregido del 69,3%.

40 Los productos de la reacción se analizaron mediante HPLC de fase reversa usando una columna Zorbax SB-C₁₈ con detector de luz ultravioleta (UV; 230 nm). Se empleó un sistema solvente en gradiente durante 20 minutos que consistía en tampón acuoso al 95%/CH₃CN al 5% a tiempo = 0 minutos hasta tampón acuoso al 40%/CH₃CN al 60% a tiempo = 30 minutos, donde el tampón acuoso era TEAP (5 ml de CH₃CN, 3 ml de ácido fosfórico en 1000 ml de agua).

45 El intermedio sal de acetato A82846B se puede preparar tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos 5.840.684.

50 55 Usando los procedimientos descritos más arriba en el presente documento, se puede convertir el producto del Ejemplo 4 en un compuesto de la invención en el que R³ y/o R⁵ sea un sustituyente que comprenda uno o más grupos fosfono.

Ejemplo 5

*Determinación de la actividad antibacteriana**A. Determinación In Vitro de la actividad antibacteriana*50 1. *Determinación de las mínimas concentraciones inhibitorias (MIC)*

55 Se obtuvieron las cepas de bacterias de cualquiera de la American Type Tissue Culture Collection (ATCC), Stanford University Hospital (SU), Kaiser Permanent Regional Laboratory en Berkeley (KPB), Massachusetts General Hospital (MGH), los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), el San Francisco Veterans' Administration Hospital (SFVA) o el University of California San Francisco Hospital (UCSF). Los enterococos resistentes a la vancomicina se clasificaron en el fenotipo Van A o Van B según su sensibilidad a la teicoplanina. Algunos enterococos resistentes a la vancomicina que se habían clasificado con los genotipos Van A, Van B, Van C1 o Van C2 se obtuvieron de la Mayo Clinic.

60 65 Se midieron las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) en un procedimiento de caldo de microdilución bajo las directrices de la NCCLS. De manera rutinaria, los compuestos se diluyeron en serie y se introdujeron en caldo Mueller-Hinton en placas de microvaloración de 96 pocillos. Los cultivos nocturnos de las cepas bacterianas se diluyeron en función de la absorbancia a 600 nm de forma que la concentración final en cada pocillo fue de 5 X 10⁵ ufc/ml. Las placas se devolvieron a un incubador a 35°C. El día siguiente (o 24 horas en el caso de cepas de Enterococos), se determinaron los MIC mediante la inspección visual de las placas. Las cepas ensayadas de forma rutinaria en la selección inicial incluyen *Staphilococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA), *Staphilococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphilococcus epidermidis* sensible a la meticilina (MSSE), *Staphilococcus epidermidis* resistente a la meticilina (MSSE), *Enterococcus faecium* sensible a la vancomicina (VSE Fm), *Enterococcus faecalis* sensible a la

vancomicina (VSE Fs), *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina también resistente a la teicoplanina (VRE Fm Van A), *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina sensible a la teicoplanina (VRE Fm Van B), *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina también resistente a la teicoplanina (VRE Fs Van A), *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina sensible a la teicoplanina (VRE Fs Van B), *Enterococcus gallinarium* del genotipo Van A (VRE Gm Van A), *Enterococcus gallinarium* del genotipo Van C-1 (VRE Gm Van C-1), *Enterococcus casseliflavus* del genotipo Van C-2 (VRE Cs Van C-2), *Enterococcus flavesiens* del genotipo Van C-2 (VRE Fv Van C-2), y *Streptococcus pneumoniae* sensible a la penicilina (PSSP) y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (PSRP). Debido a la incapacidad de PSSP y PSRP de crecer bien en el caldo Mueller-Hinton, se determinaron los MIC de estas cepas usando tanto caldo TSA suplementado con sangre desfibrinada o placas de agar sangre. Los compuestos que tuvieron una actividad significativa frente a las cepas mencionadas más arriba se ensayaron a continuación respecto de sus valores MIC en un panel más grande de aislados clínicos que incluían las especies mencionadas más arriba así como *Staphylococcus* no especiado coagulasa negativo tanto sensible como resistente a la meticilina (MS-CNS y MR-CNS). Además, se ensayaron para los MIC frente a organismos gram negativos tales como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.

15 2. Determinación del tiempo de muerte

Los experimentos para determinar el tiempo necesario para matar las bacterias se llevaron a cabo según se describe en Lorian, "Antibiotics in Laboratory Medicine", Cuarta Edición, Williams and Wilkins (1991). Estos experimentos 20 se llevaron a cabo normalmente tanto con cepas de estafilococos como de enterococos.

En breve, se seleccionaron algunas colonias procedentes de la placa de agar y se hicieron crecer a 35°C bajo agitación constante hasta adquirir una turbidez de aproximadamente 1,5 y 10^8 UFC/ml. La muestra se diluyó a continuación hasta aproximadamente 6×10^6 UFC/ml y prosiguió la incubación a 35°C bajo agitación constante. Se tomaron alícuotas a diferentes tiempos, y se realizaron diluciones de cinco-diez veces. Se uso el procedimiento de vertido en placa para determinar el número de unidades formadoras de colonias (CFU).

En general, los compuestos de la invención fueron activos en los ensayos anteriores *in vitro*, y se demostró un amplio espectro de actividad.

30 B. Determinación *In Vivo* de la actividad antibacteriana

1. Estudios de tolerancia aguda en ratones

35 En estos estudios, se administró un compuesto de esta invención de manera bien intravenosa o subcutánea, y se observó durante 5-15 minutos. Si no hay efectos adversos, la dosis se incrementaba en un segundo grupo de ratones. Este aumento de la dosis continuó hasta que se produjo la mortalidad, o se maximizó la dosis. Por lo general, la dosis se inició a 20 mg/kg y se incrementó en 20 mg/kg cada vez, hasta que se alcanzó la máxima dosis tolerada (MTD).

40 2. Estudios de biodisponibilidad en ratones

45 Se administró a los ratones un compuesto de esta invención de manera bien intravenosa o subcutánea, a una dosis terapéutica (en general, de aproximadamente 50 mg/kg). Se colocaron grupos de animales en jaulas metabólicas de forma que se pudieran recoger la orina y las heces para su análisis. Se sacrificaron grupos de animales (n = 3) en diferentes momentos (10 min, 1 hora y 4 horas). Se recogió sangre por punción cardiaca, y se recogieron los siguientes órganos -pulmón, hígado, corazón, cerebro, riñón, y bazo. Los tejidos se pesaron y se prepararon para análisis por HPLC. Se usó el análisis por HPLC de los tejidos y fluidos homogeneizados para determinar la concentración del compuesto de ensayo presente. Se determinaron también en este momento los productos metabólicos resultantes de los cambios del compuesto de ensayo.

50 3. Modelo de septicemia en ratones

En este modelo, una cepa de bacteria apropiadamente virulenta (lo más frecuente es *S. aureus*, o *E. Faecalis* o *E. Faecium*) se administró a los ratones (N = 5 a 10 ratones por grupo) por vía intraperitoneal. Las bacterias se combinaron 55 con mucina de cerdo para aumentar la virulencia. La dosis de bacterias (normalmente 10^5 - 10^7) era suficiente para inducir mortalidad en todos los ratones en un periodo de tres días. Una hora tras la administración de las bacterias, se administró un compuesto de esta invención en una única dosis ya sea por vía IV o subcutánea. Cada dosis se administró a grupos de de 5 a 10 ratones, a dosis comprendidas de forma típica entre un máximo de aproximadamente 20 mg/kg hasta un mínimo de menos de 1 mg/kg. Se administró un control positivo (normalmente, vancomicina con 60 cepas sensibles a la vancomicina) en cada experimento. Se calculó a partir de los resultados la dosis a la que se salvaron aproximadamente el 50% de los animales.

4. Modelo del músculo neutropénico

65 En este modelo, se evaluó la actividad antibacteriana de un compuesto de esta invención frente a una cepa de bacteria apropiadamente virulenta (lo más frecuente es *S. aureus*, o *E. Faecalis* o *E. Faecium*, sensible o resistente a la vancomicina). Los ratones se volvieron inicialmente neutropénicos por administración de ciclofosfamida a 200 mg/kg en el día 0 y día 2. El día 4, se infectaron en el muslo anterior izquierdo por inyección IM de una única dosis de

bacterias. A continuación se administró a los ratones el compuesto de ensayo una hora tras la bacteria, y en diferentes momentos posteriores (normalmente 1, 2,5, 4 y 24 horas) los ratones fueron sacrificados (3 por punto temporal), y se cortó el muslo, se homogenizó y se determinó el número de CFU (unidades formadoras de colonias) mediante plaqueo. También se plaqueó la sangre para determinar el número de CFU en sangre.

5

5. Estudios farmacocinéticos

Se puede determinar la velocidad a la que un compuesto de esta invención desaparece de la sangre tanto en ratas como en ratones. En ratas, los animales de ensayo se canularon en la vena yugular. El compuesto de ensayo se administró mediante inyección en la vena de la cola, y se tomaron muestras de la sangre desde la cánula en diferentes momentos (normalmente 5, 15, 30, 60 minutos y 2, 4, 6 y 24 horas). En ratones, el compuesto de ensayo se administró también mediante inyección en la vena de la cola, y en varios momentos. Se obtuvo la sangre normalmente por punción lumbar. La concentración del resto de compuesto de ensayo se determinó mediante HPLC.

10 15 En general, los compuestos de la invención fueron activos en el ensayo anterior *in vivo*, y demostraron un amplio espectro de actividad.

Ejemplo 6

20 Determinación de la acumulación en el tejido

A. Distribución en el tejido usando compuesto radiomarcado

Este procedimiento se usa para examinar la distribución en el tejido, la excreción y el metabolismo de un compuesto 25 de ensayo radiomarcado en ratas tanto macho como hembra tras infusión intravenosa a 10 mg/kg. Las ratas Sprague-Dawley macho y hembra (n = 2 por sexo y por compuesto) se dosificaron con el compuesto de ensayo marcado con ^3H a 10 (400 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) y 12,5 mg/kg (100 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$), de manera respectiva, vía infusión intravenosa (\approx 2 min). El compuesto de ensayo se formuló en hidroxipropil- β -ciclodextrina al 5% en forma de solución de 2,5 mg/ml. Se recogieron en la jaula la orina y las heces a lo largo de un periodo de 24 horas. 24 horas después de la dosificación, los animales se 30 sacrificaron y se eliminaron los tejidos. Se analizó el suero, la orina y los tejidos respecto de la radiactividad total por oxidación seguido de conteo mediante centelleo en medio líquido. Las muestras de orina y de los tejidos seleccionados se extrajeron y analizaron mediante HPLC en fase reversa con detector de caudal radiactivo respecto de la presencia de metabolitos potenciales.

35 B. Acumulación en el tejido tras una dosis única

Este procedimiento se usa para examinar la distribución en el tejido de un compuesto de ensayo en ratas tras la administración de una única dosis mediante infusión. Las ratas Sprague-Dawley macho (n = 3 por grupo de dosificación) se dosificaron con 50 mg/kg de un compuesto de ensayo. Se usaron dos formulaciones: PEG 400 al 30% y 40 sulfobutiléter- β -ciclodextrina al 10%. Se recogió en la jaula la orina a lo largo de un periodo de 24 horas. Se recogieron muestras de sangre para la química de la sangre y determinación de la concentración. Se retiraron el hígado y los riñones para evaluación histológica. Un riñón y parte del hígado se homogeneizaron para el análisis de la concentración usando HPLC en fase reversa con detección UV. Las concentraciones de fármaco en las muestras de suero y orina se determinaron mediante análisis con LC-MS.

45

C. Distribución en el tejido tras una dosis múltiple

Este procedimiento se usa para evaluar la posible acumulación en el tejido de un compuesto de ensayo en ratas tras una administración de dosis múltiple por infusión intravenosa. Las ratas Sprague-Dawley macho y hembra (n = 4 por 50 sexo y por compuesto) se dosificaron con un compuesto de ensayo a 12,5, 25 y 50 mg/kg por día durante siete días. Se sacrificaron los animales en el día 1 (n = 3 por sexo y por compuesto) siguiendo la última dosis administrada. Un animal por sexo y dosis se retuvo como animal recuperado y se sacrificó en el día 7 tras la última dosis suministrada. El compuesto de ensayo se formuló en hidroxipropil- β -ciclodextrina al 5% o sacarosa al 1%/dextrosa al 4,5%. Se recogió en la jaula la orina en los días 1 y 7 tras la dosificación. Se recogieron muestras de sangre para la química de la sangre y determinación de la concentración. Se retiraron el hígado y los riñones para evaluación histológica. Un riñón y parte del hígado se homogeneizaron para el análisis de la concentración usando HPLC en fase reversa con detección UV. Las concentraciones de fármaco en las muestras de suero y orina se determinaron mediante análisis con LC-MS.

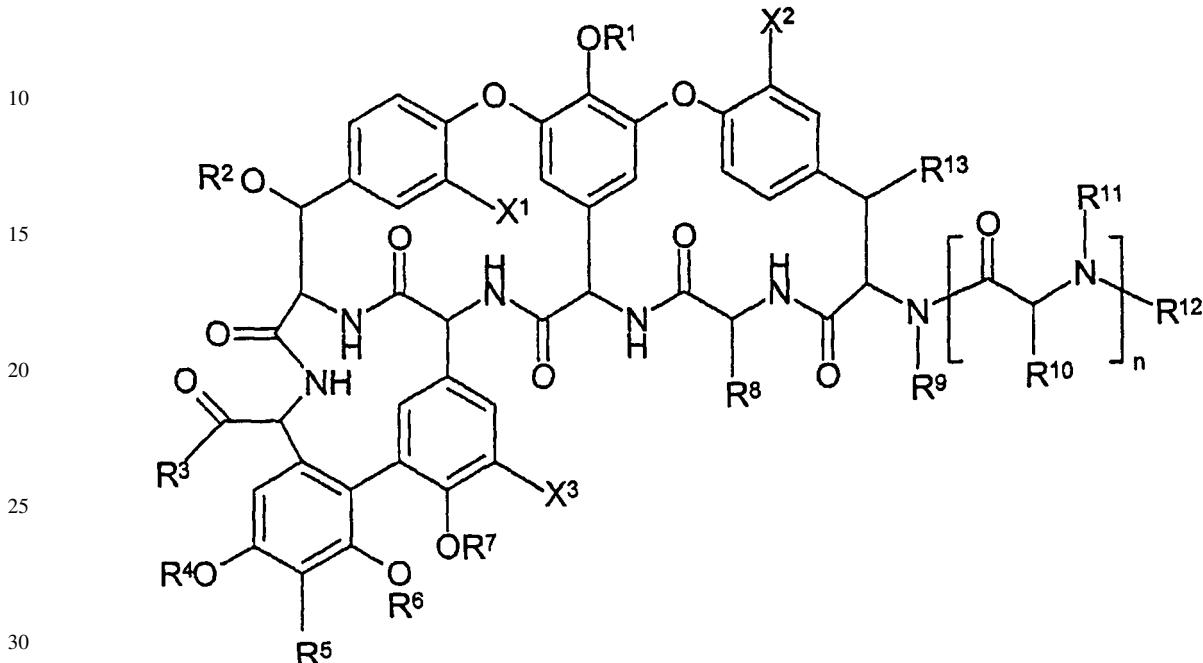
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un glicopéptido de fórmula I:

5



35 R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo y $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$; o R^1 es un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

40 R^2 es hidrógeno o un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

R^3 es $-OR^c$, $-NR^cR^c$, $-O-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-NR^cR^c$, o $-O-R^e$; o

45 R^3 es un sustituyente enlazado con nitrógeno, enlazado con oxígeno, o enlazado con azufre que comprende uno o más grupos fosfono;

50 R^4 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ y un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, o R^4 y R^5 pueden unirse, junto con los átomos a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo sustituido de manera opcional por $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

55 R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, $-CH(R^c)-NR^cR^c$, $-CH(R^c)-NR^cR^e$, $-CH(R^c)-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-CH(R^e)-R^x$, $-CH(R^c)-NR^c-R^a-C(=O)-R^x$, y un sustituyente que comprenda uno o más grupos fosfono;

55 R^6 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, $-C(O)R^d$ y un grupo sacárido sustituido de manera opcional por $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, R^f , $-C(O)R^f$, o $-C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, o R^5 y R^6 pueden unirse, junto con los átomos a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo sustituido de manera opcional por $-NR^c-R^a-Y-R^b-(Z)_x$;

60 R^7 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, $-R^a-Y-R^b-(Z)_x$, y $-C(O)R^d$;

65 R^8 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo;

ES 2 271 012 T3

R⁹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo;

5 R¹⁰ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo; o R⁸ y R¹⁰ se unen para formar -Ar¹-O-Ar²-, donde Ar¹ y Ar² son de manera independiente arileno o heteroarileno;

10 R¹¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R¹⁰ y R¹¹ se unen, junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo;

15 R¹² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo, -C(O)R^d, -C(NH)R^d, -C(O)NR^cR^c, -C(O)OR^d, -C(NH)NR^cR^c, -R^a-Y-R^b-(Z)_x, y -C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x, o R¹¹ y R¹² se unen, junto con el átomo de nitrógeno a los que están enlazados, para formar un anillo de heterociclo;

20 R¹³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno u -OR¹⁴;

R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno, -C(O)R^d y un grupo sacárido;

25 cada R^a se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por alquieno, alquieno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno y alquinileno sustituido;

30 cada R^b se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por un enlace covalente, alquieno, alquieno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno y alquinileno sustituido, siempre que R^b no sea un enlace covalente cuando Z es hidrógeno;

35 cada R^c se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclo y -C(O)R^d;

40 R^e es un grupo sacárido;

cada R^f es de manera independiente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclo;

45 R^x es un amino sacárido N-enlazado o un heterociclo N-enlazado;

X², X² y X³ se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno o cloro;

50 cada Y se selecciona de manera independiente entre el grupo constituido por oxígeno, azufre, -S-S-, -NR^c-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^cC(O)-, -OSO₂-, -OC(O)-, -NR^cSO₂-, -C(O)NR^e-, -C(O)O-, -SO₂NR^c-, -SO₂O-, -P(O)(OR^c)O-, -P(O)(OR^c)NR^e-, -OP(O)(OR^e)O-, -OP(O)(OR^c)NR^e-, -OC(O)O-, -NR^cC(O)O-, -NR^cC(O)NR^e-, -OC(O)NR^e-, -C(=O)-, y -NR^cSO₂NR^e-,

55 cada Z se selecciona de manera independiente entre hidrógeno, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo;

n es 0, 1 ó 2; y

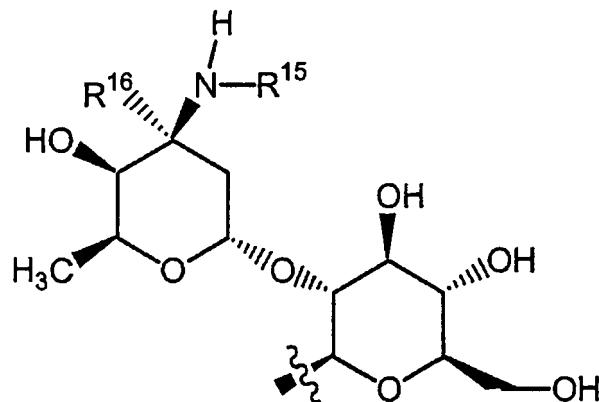
60 x es 1 ó 2;

o una de sus sales, o esteroisómero, farmacéuticamente aceptable;

con la condición que al menos uno de R³ y R⁵ sea un sustituyente que comprenda uno o más grupos fosfono.

65 2. El glicopéptido de la reivindicación 1 en el que R¹ es un grupo sacárido sustituido de manera opcional por -R^a-Y-R^b-(Z)_x, R^f, -C(O)R^f, o -C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x.

3. El glicopéptido de la reivindicación 1 en el que R¹ es un grupo sacárido de la fórmula:



en la que R¹⁵ es -R^a-Y-R^b-(Z)_x, R^f, -C(O)R^f, o -C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x; y R¹⁶ es hidrógeno o metilo.

4. El glicopéptido de la reivindicación 3 en el que R², R⁴, R⁶, y R⁷ son cada uno hidrógeno.

5. El glicopéptido de la reivindicación 4 en el que R³, es -OH.

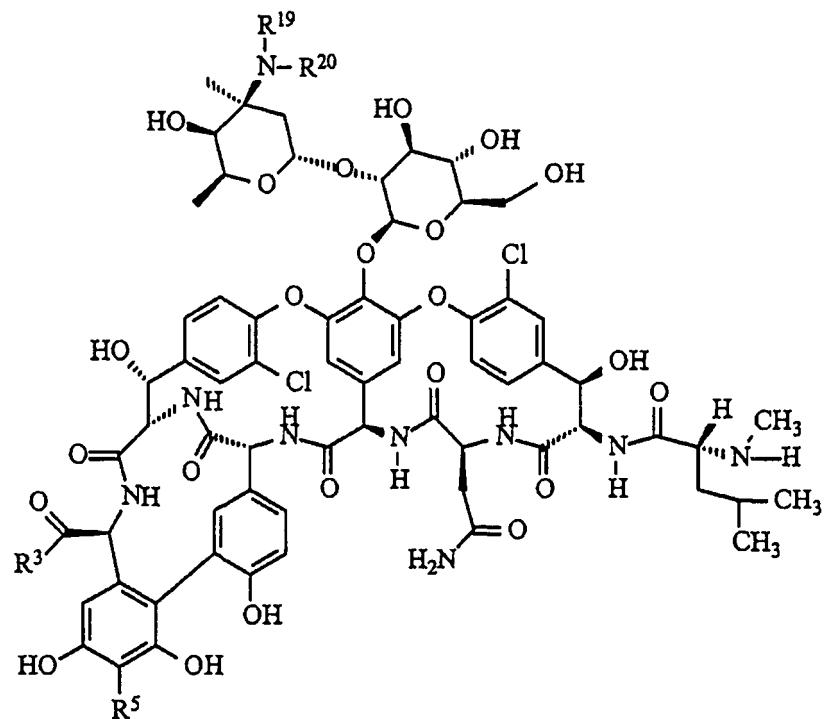
6. El glicopéptido de la reivindicación 4 en el que R³ es un sustituyente enlazado con nitrógeno, enlazado con oxígeno, o enlazado con azufre que comprende uno o mas grupos fosfono.

7. El glicopéptido de la reivindicación 6 en el que R³ es un grupo de fórmula -O-R^a-P(O)(OH)₂, -S-R^a-P(O)(OH)₂, ó -NR^c-R^a-P(O)(OH)₂.

8. El glicopéptido de la reivindicación 4 en el que R⁵ es un grupo de fórmula -CH(R²¹)-N(R^C)-R^a-P(O)(OH)₂; en la que R²¹ es hidrógeno o R^d.

9. El glicopéptido de la reivindicación 8 en el que R⁵ es -CH₂-NH-R^a-P(O)(OH)₂.

10. El glicopéptido de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula II:



en el que:

R¹⁹ es hidrógeno;

5 R²⁰ es -R^a-Y-R^b-(Z)_x, R^f, -C(O)R^f, o -C(O)-R^a-Y-R^b-(Z)_x; y

R^a, Y, R^b, Z, x, R^f, R³, y R⁵ tienen los valores definidos en la reivindicación 1;

10 o una de sus sales, o esteroisómero, farmacéuticamente aceptable;

con la condición que al menos uno de R³ y R⁵ sea un sustituyente que comprenda uno o más grupos fosfono.

11. El glicopéptido de la reivindicación 10 en el que R³ es -OH.

15 12. El glicopéptido de la reivindicación 10 en el que R³ es un sustituyente enlazado con nitrógeno, enlazado con oxígeno, o enlazado con azufre que comprende uno o mas grupos fosfono.

13. El glicopéptido de la reivindicación 10 en el que R³ es un grupo de fórmula -O-R^a-P(O)(OH)₂, -S-R^a-P(O)(OH)₂, ó -NR^c-R^a-P(O)(OH)₂.

20 14. El glicopéptido de la reivindicación 10 en el que R⁵ es un grupo de fórmula -CH(R²¹)-N(R^C)-R^a-P(O)(OH)₂; en la que R²¹ es hidrógeno o R^d.

15. El glicopéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 en el que R²⁰ es -CH₂CH₂-NH-(CH₂)₉CH₃; -CH₂CH₂CH₂-NH-(CH₂)₈CH₃; -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH-(CH₂)₇CH₃; -CH₂CH₂-NHSO₂-(CH₂)₉CH₃; -CH₂CH₂-NHSO₂(CH₂)₁₁CH₃; -CH₂CH₂-S-(CH₂)₈CH₃; -CH₂CH₂-S-(CH₂)₉CH₃; CH₂CH₂-S-(CH₂)₁₀CH₃; -CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₈CH₃; -CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₉CH₃; -CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₃-CH=CH-(CH₂)₄CH₃ (*trans*); -CH₂CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₇CH₃; -CH₂CH₂-S(O)-(CH₂)₉CH₃; -CH₂CH₂-S-(CH₂)₆Ph; -CH₂CH₂-S-(CH₂)₈Ph; -CH₂CH₂CH₂-S-(CH₂)₈Ph; -CH₂CH₂-NH-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂-NH-CH₂-4-[4-(CH₃)₂CHCH₂-]Ph; -CH₂CH₂-NH-CH₂-4-(4-CF₃-Ph)-Ph; -CH₂CH₂-S-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂-S(O)-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-S-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-S(O)-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-S-CH₂-4-[3,4-di-Cl-PhCH₂O]-Ph; -CH₂CH₂-NHSO₂-CH₂-4-[4-(4-Ph)-Ph]-Ph; -CH₂CH₂CH₂-NHSO₂-CH₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-NHSO₂-CH₂-4-(Ph-C≡C-)-Ph; -CH₂CH₂CH₂-NHSO₂-4-(4-Cl-Ph)-Ph; o -CH₂CH₂CH₂-NHSO₂-4-(naft-2-il)-Ph.

35 16. El glicopéptido de la reivindicación 10 en el que R³ es -OH; R⁵ es N-(fosfonometil)-aminometilo; R¹⁹ es hidrógeno, y R²⁰ es -CH₂CH₂-NH-(CH₂)₉CH₃; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17. El glicopéptido de la reivindicación 10 en el que R³ es -OH; R⁵ es N-(fosfonometil)-aminometilo; R¹⁹ es hidrógeno, y R²⁰ es -CH₂CH₂-NH-(CH₂)₉CH₃.

40 18. El glicopéptido de la reivindicación 16 que es la sal de clorhidrato.

19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un glicopéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

45 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19 que comprende una ciclodextrina como vehículo.

21. La composición de la reivindicación 20 en la que la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.

50 22. La composición de la reivindicación 21 que comprende entre 250 mg y 1000 mg del glicopéptido y entre 250 mg y 10 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

23. La composición de la reivindicación 22 en la que la relación ponderal de la hidroxipropil- β -ciclodextrina respecto del glicopéptido está incluida entre 1:1 y 10:1, ambas inclusive.

55 24. La composición de la reivindicación 20 en la que la ciclodextrina es sulfobutil éter β -ciclodextrina.

25. Un glicopéptido tal como el que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para uso en terapia médica.

60 26. El uso de un glicopéptido tal como el que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad bacteriana.