



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 151**

51 Int. Cl.:
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08700129 .3**
96 Fecha de presentación : **07.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2114406**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Derivados de tioxanteno como únicos agentes anti-infecciosos para el uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas.**

30 Prioridad: **05.01.2007 PCT/DK2007/000006**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.10.2011

73 Titular/es: **BKG PHARMA A.p.s.**
Vintervej 2
2920 Charlottenlund, DK

72 Inventor/es: **Giwerzman, Birgit, Kjælgaard**

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 367 151 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tioxanteno como únicos agentes anti-infecciosos para el uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Campo técnico.

- 5 La presente invención se dirige al uso de agentes anti-infecciosos, en particular derivados de tioxanteno, y derivados de fenotiazina, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Fundamento.

- 10 La resistencia a la quimioterapia es un problema clínico común en pacientes con enfermedades infecciosas. Durante el tratamiento de las infecciones, frecuentemente se encuentra que las dianas del fármaco de células de microorganismos procarióticos son resistentes a una diversidad de fármacos que tienen diferentes estructuras y funciones. Este fenómeno ha sido denominado como resistencia multifármaco (MDR: MultiDrug Resistance).

- 15 La incidencia de resistencia antimicrobiana múltiple de bacterias que causan infecciones en hospitales y unidades de cuidados intensivos es creciente, y no es inhabitual encontrar microorganismos insensibles a más de 10 antibióticos diferentes. Entre los ejemplos de tales bacterias resistentes se encuentran *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y resistentes a la meticilina y a la vancomicina; enterococos resistentes a la vancomicina, tales como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, y bacilos gram-negativos (coliformes) resistentes a la cefalosporina y a la quinolona tales como *E. coli*, especie *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, especie *Pseudomonas* y especie *Enterobacter*. Más recientemente, han surgido bacillos gram-negativos y gram-positivos pan resistentes a los antibióticos.

- 20 La rapidez del surgimiento de esta resistencia a múltiples antibióticos no está siendo reflejada por una similar velocidad de desarrollo de nuevos antibióticos y, por tanto, es concebible que, pronto, pacientes con infecciones serias no puedan ya ser tratados con agentes anti-infecciosos actualmente disponibles. Varias publicaciones internacionales han subrayado los problemas potenciales asociados con el surgimiento de resistencia antimicrobiana en muchas áreas de la medicina, y también han resaltado las dificultades en la gestión de pacientes con infecciones causadas por estos microorganismos.

- 25 Aunque la mayor parte de los microorganismos más fuertes están presentes en los hospitales, cepas de bacterias resistentes a multifármacos, tales como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis* han causado también serias infecciones adquiridas en comunidades. La prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a fármacos ha aumentado en 60 veces desde 1980 con un 51% y 8% de aislados que demuestran una resistencia a la penicilina o a la cefalosporina de tercera generación de nivel intermedio o elevado, respectivamente. Así pues, la neumonía neumocócica se está haciendo más difícil de tratar con agentes anti-infecciosos de primera línea. Las bacterias resistentes procedentes de hospitales pueden ser introducidas en la comunidad a través de pacientes que han salido de los mismos para seguir su tratamiento en su domicilio y que llevan con ellos, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a multifármacos y enterococos resistentes a la vancomicina.

- 35 Las fenotiazinas han demostrado estar entre el grupo de fármacos que se sabe que modifican la resistencia a uno o más agentes antibacterianos en ciertas bacterias. Las fenotiazinas y los tioxantenos se usan clínicamente como agentes neurolépticos y antieméticos. Las fenotiazinas, y agentes antipsicóticos relacionados estructuralmente con ellas, inhiben varias enzimas celulares y bloquean la función de receptores celulares críticos. Los efectos secundarios extrapiramidales asociados con la terapia antipsicótica se atribuyen a la unión del receptor de dopamina. En general, estos efectos secundarios extrapiramidales han probado ser limitantes de la dosis en experimentos clínicos que usan fenotiazinas y tioxantenos en áreas no psicóticas, tales como el tratamiento anticanceroso.

- 40 Aunque el mecanismo por el cual las fenotiazinas y otros fármacos modulan la MDR no ha sido aún aclarado, se ha sugerido que sus propiedades farmacológicas pueden ser mediadas al menos en parte por la inhibición de bombas de expulsión. También, la prometacizina ha sido reconocida como agente antiplasmídico eficaz en cultivos que contienen especies bacterianas tales como *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus* y *Agrobacterium tumefaciens*. Las concentraciones usadas, sin embargo, están generalmente muy por encima de las concentraciones de interés clínico.

- 45 Recientemente se ha demostrado que ciertos derivados de fenotiazina y tioxanteno usados como compuestos anti-infecciosos son sorprendentemente eficaces en la ayuda para la destrucción de agentes infecciosos, tales como los agentes infecciosos resistentes a multifármacos, incluso a concentraciones de interés clínico, cuando se usan en combinación con un agente anti-infeccioso. En consecuencia, el documento WO 05105145 describe el uso de ciertos derivados de tioxanteno y derivados de fenotiazina como compuestos anti-infecciosos para el tratamiento de enfermedades infecciosas en combinación con un agente anti-infeccioso.

En el documento US 6.569.853 se describen varios derivados de fenotiazina y tioxanteno.

El flupentixol se describe en la patente del Reino Unido 925.538 como poseedor de utilidad como tranquilizante, atarácico, antiemético, antihistamínico, antiespasmódico, y depresor general del sistema nervioso central. No se hace mención de ninguna actividad anti infecciosa ni anti resistencia.

5 El documento WO 2005/105145A describe el uso de ciertas fenotiazinas y tioxantenos, p. ej. flupentixol y clopentixol, como agentes antibacterianos. El problema resuelto se refiere al tratamiento de combinación de enfermedades infecciosas y la enseñanza que se refiere a esta descripción es que los compuestos descritos no son aptos para la administración como agentes antibacterianos únicos sino que más bien los compuestos descritos son aptos para tratamiento de combinación en el que al mismo tiempo se usa otro agente antibiótico en combinación con los compuestos descritos. La presente invención difiere en este aspecto resolviendo otro problema proporcionando nuevos
10 compuestos (compuestos que están entre los compuestos descritos de un modo general en el documento WO 2005/105145) que sorprendentemente se ha encontrado que son aptos para la administración como agentes antiinfecciosos solos.

El documento EP-A-0338532 describe el uso de clopentixol entre otros compuestos como agente anti-protozoario.

15 Kolaczlsowski M. et al., International Journal of Antimicrobial Agents (2003) vol. 2, nº 3, describe el trans-flupentixol entre una serie de compuestos como moduladores de la resistencia multifármaco de la levadura.

Kristensen et al., International Journal of Antimicrobial Agents (2000) vol. 14, nº 3, describe el cis- y trans-flupentixol como inhibidores del HIV.

20 Se ha demostrado que las fenotiazinas y los tioxantenos tienen ellos mismos unas actividades antimicrobianas modestas, pero amplias. Los valores de la MCI (la concentración de compuesto mínima a la cual se inhibe el agente infeccioso) están generalmente muy por encima de las concentraciones pertinentes clínicamente, puesto que las concentraciones efectivas mínimas *in vitro* descritas son del orden de aproximadamente 20 mg/ml a varios centenares de mg/l. Los pertinentes niveles en suero de fenotiazinas y tioxantenos están generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,3 µg/l a 0,5 mg/l (0,3 ng/ml a 0,5 µg/ml) con el fin de evitar potenciales efectos secundarios.

25 Los tioxantenos demuestran estereoisomería geométrica. Con anterioridad se ha demostrado que las formas *cis* y *trans* tienen una potencia antibacteriana más o menos igual de modesta. Los valores de la MCI están generalmente muy por encima de las concentraciones clínicamente pertinentes.

30 Mortensen y Kristiansen (Acta Pathologica Microbiologica Scandinavia, sección B, 95B, nº 6 (1987) demostraron que una mezcla *cis/trans* de N-desalquil-clopentixol tenía un efecto inhibitor modesto sobre diferentes cepas bacterianas de laboratorio. Las cepas bacterianas no eran resistentes a los agentes anti-infecciosos (esto es, no tenían resistencia adquirida y se describen como "sensibles"). El efecto inhibitor fue medido mediante los valores de la IC50, que dan las concentraciones a las cuales se inhibe el 50% de la población de una cepa bacteriana simple. Los autores establecen que la mezcla *cis/trans* de N-desalquil-clopentixol no podía inhibir el 50% de las cepas gram-negativas ensayadas, incluso a una concentración de 100 µM (59,7 µg/ml). Los autores establecen además que se requería una concentración de 12,5 µg/ml de la mezcla *cis/trans* de N-desalquil-clopentixol para que fuesen inhibidas todas
35 las cepas gram-positivas ensayadas, medido mediante el valor de IC50. El cálculo de IC50 se basa en una semicuantificación del tamaño de las colonias que crecen en placas hecha a simple vista. Este método no está aprobado por la NCCLS ni las directrices europeas. El trabajo de Mortensen y Kristiansen no dice nada acerca de la concentración inhibitor mínima (MIC) de los compuestos. La concentración inhibitor mínima (MIC) es una medida de la anti-infectividad de compuestos aprobada internacionalmente. La MIC se define como la concentración inhibitor más baja que no muestra crecimiento visible de acuerdo con las directivas de NCCLS. Las concentraciones IC50 son en la mayoría de los casos, si es que no en todos, varias veces más bajas que el correspondiente valor de la MIC. De acuerdo con una publicación de Kristensen en Danish Medical Bulletin Vol 37 Nº 2/Abril 1990, basada en los resultados de p. ej. el estudio antes mencionado de Mortensen y Kristiansen, las concentraciones requeridas para su uso como antibiótico es de 100 a 1000 veces las concentraciones medidas que son toleradas sin efectos secundarios en las personas. Como se observa en la página 170, el autor establece que "*las concentraciones de fármacos psicoterapéuticos empleados en experimentos in vitro (I, II, III, IV, V, VI, VII y VIII) son al menos de 100 a 1000 veces más altas que las concentraciones de fármaco libre en el plasma, que pueden ser medidas en pacientes psiquiátricos bajo tratamiento*". Esto lleva al autor a la conclusión, en la página 176, de que "*... una evaluación de los experimentos in vitro con el tratamiento con trans-clopentixol de ratones infectados con neumococos indica que es difícil concebir cómo podrían usarse como fármacos antibióticos dosis terapéuticas de fármacos psicoterapéuticos conocidos y sus análogos solos*".
40
45
50

55 Estas comunicaciones de Kristiansen et al., de acuerdo con las cuales se necesitan al parecer concentraciones de compuesto muy elevadas con el fin de inhibir el crecimiento bacteriano, incluso medidas por medio del valor de IC50, ha causado probablemente una falta de interés e investigación en el uso de este tipo de derivados de fenotiazina y tioxanteno para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Está claro que el aumento de la resistencia a agentes anti-infecciosos, tales como antibióticos, presenta un importante impedimento para el tratamiento de infecciones. Así, hay una urgente necesidad de nuevos agentes anti-infecciosos.

El objeto de la presente invención es proporcionar agentes anti-infecciosos capaces de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos de interés clínico, especialmente resistentes, incluyendo resistentes a multifármacos, células o microorganismos, mediante la administración de cantidades de interés clínico de tales agentes anti-infecciosos a un sujeto en necesidad de los mismos.

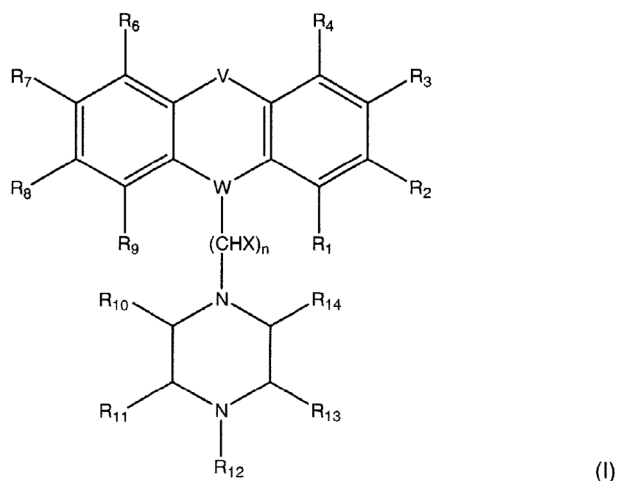
5 Descripción de la invención.

Como se entenderá de la anterior discusión, la técnica anterior ha tratado hasta ahora de tioxantenos y fenotiazinas inadecuados para el tratamiento de infecciones como único agente anti-infeccioso, dado que la cantidad terapéutica necesaria de tales agentes anti-infecciosos causaría efectos secundarios graves.

10 Así pues, a pesar del prejuicio existente en la técnica, de que serían necesarias concentraciones de tioxanteno y fenotiazina muy por encima del nivel de interés clínico, con el fin de combatir los microorganismos, en particular los microorganismos resistentes o resistentes a multifármacos, como único agente anti-infeccioso, el presente inventor decidió investigar esta cuestión con más detalle estudiando el efecto de tal agente anti-infeccioso sobre aislados de interés clínico, incluyendo cepas resistentes y resistentes a multifármacos, usando cantidades de interés clínico de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto. Además el presente inventor investigó la influencia este-
15 reoisómera sobre la actividad.

Sorprendentemente, se encontró que aplicando cantidades de interés clínico de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto, se conseguía una destrucción efectiva de microorganismos, incluyendo aislados de interés clínico resistentes o resistentes a multifármacos. Al revés de lo que se creía con anterioridad, este sorprendente hallazgo abre la posibilidad de combatir eficazmente a los microorganismos mediante el uso de los agentes anti-
20 infecciosos descritos en el presente texto como único agente anti-infeccioso.

En consecuencia, en un primer aspecto la presente invención se refiere a un agente anti-infeccioso de fórmula general (I)



en la que

25 W es C=CH;

V se elige entre el grupo que consiste en S, SO₂, SO, O y NH;

n es un número entero en el intervalo de 1 a 6;

cada X se elige individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

30 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, y R₁₄ se elige cada uno de ellos individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquylcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, formilo, alquyl C₁₋₆ sulfonilamino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo
35 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilamino opcionalmente sustituido, arilsulfonilamino, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilamino opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxycarbonilo opcio-

nalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclicilamino opcionalmente sustituido, heterociclicilsulfonilamino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C₁₋₆) aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆ -amino- alquil C₁₋₆ -aminocarbonilo, C₁₋₆ -alquilcarbonilamino, amino- C₁₋₆ -alquil-carbonilamino, mono- y di(alquil C₁₋₆) amino- alquil C₁₋₆ -carbonilamino, amino- alquil C₁₋₆-amino, mono- y di(alquil C₁₋₆) amino- alquil C₁₋₆ amino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoiloxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆) aminosulfonilo, y alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

R₁₂ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, CH₂Y, CHY₂ y CY₃, en donde cada Y es individualmente elegido entre hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro o halógeno;

- 10 o una sal de los mismos, para el uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad infecciosa causada por un agente infeccioso elegido entre bacterias patógenas, hongos y virus, en el que el agente anti-infeccioso se usa como único agente anti-infeccioso. La invención se refiere además al uso del agente según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad infecciosa causada por un agente infeccioso elegido entre bacterias patógenas, hongos y virus, en el que el agente anti-infeccioso se usa como
- 15 único agente anti-infeccioso.

Otro aspecto de la presente invención será evidente a partir de la descripción que sigue y de las reivindicaciones anexas.

Descripción detallada de la invención.

Definiciones.

- 20 En el presente contexto, se entiende que la expresión "alquilo C₁₋₆" significa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

- En el presente contexto se entiende que la expresión "cicloalquilo C₃₋₆" cubre anillos de tres, cuatro, cinco y seis miembros que comprenden solamente átomos de carbono, mientras que se entiende que el término "heterociclilo" significa anillos de tres, cuatro, cinco y seis miembros en los que dicho anillo está constituido por átomos de carbono
- 25 junto con 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos se eligen independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los anillos cicloalquilo y heterociclilo C₃₋₆ pueden contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados, pero situados de forma tal que no aparezca un sistema aromático de electrones π.

- Ejemplos ilustrativos de "cicloalquilo C₃₋₆" son los carbociclos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno.
- 30

Ejemplos ilustrativos de "heterocicilos" son los heterociclos nitrogenados 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. La unión con el heterociclo puede ser en la posición del heteroátomo o a través de un átomo de carbono del heterociclo.

- 35 En el presente contexto, se entiende que la expresión "alqueno C₂₋₆" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y que contiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos ilustrativos de grupos alqueno C₂₋₆ incluyen alilo, homo-alilo, vinilo, crotilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos alqueno C₂₋₆ con más de un doble enlace incluyen butadienilo, pentadienilo y hexadienilo. La posición del doble o de los dobles enlaces puede ser cualquiera de ellas a lo largo de la cadena carbonada.

- 40 En el presente contexto se entiende que la expresión "alquino C₂₋₆" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de dos a seis átomos de carbono y que contiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquino C₂₋₆ incluyen acetileno, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. The posición del triple o de los triples enlaces puede ser cualquiera de ellas a lo largo de la cadena carbonada. Más de un enlace puede ser insaturado de forma que el "alquino C₂₋₆" es un di-ino o enodi-ino, como es conocido por los profesionales expertos en la técnica. Cuando se usa en el presente texto, se entiende que la expresión "alcoxi C₁₋₆" significa alquil-oxi C₁₋₆, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi y n-hexoxi.
- 45

La expresión "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 50 En el presente contexto se entiende que el término "arilo" significa un anillo o sistema de anillos aromático carbocíclico. Además, la expresión "arilo" incluye sistemas de anillos fusionados en los que al menos dos anillos arilo, o al menos un arilo y al menos un cicloalquilo C₃₋₆, o al menos un arilo y al menos un heterociclilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos ilustrativos de anillos "arilo" incluyen fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, acenaftilenilo, tetralinilo, fluorenilo, indenilo, indolilo, cumaranilo, cumarinilo, cromanilo, isocromanilo y azuleno.

En el presente contexto, se entiende que el término “heteroarilo” significa un grupo arilo en el que uno o más átomos de carbono en un anillo aromático han sido reemplazados con uno o más heteroátomos elegidos entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre, fósforo y oxígeno. Además, en el presente contexto, el término “heteroarilo” comprende sistemas de anillo fusionados en los que al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, al menos dos heteroarilos, al menos un heteroarilo y al menos un heterociclilo, o al menos un heteroarilo y al menos un cicloalquilo C₃₋₆ comparten al menos un enlace químico.

Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, fenoxazonilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolil isotiazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, triazolilo, tiadiazolilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo y triazinilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridiniltienofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y tiantrenilo.

En el presente contexto se entiende que la expresión “opcionalmente sustituido” significa que el grupo en cuestión puede estar sustituido una o varias veces, tal como de 1 a 5 veces, preferentemente de 1 a 3 veces, lo más preferentemente 1 ó 2 veces, con uno o más grupos elegidos entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo (que puede estar representado en la forma tautómera enólica), carboxilo, amino, hidroxilo (que cuando está presente en un sistema enólico puede ser representado en la forma tautómera ceto), nitro, sulfono, sulfanilo, carboxilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ carbonilo, alquil C₁₋₆ carbonilo, formilo, arilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilo, amino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, amino- alquil C₁₋₆ -aminocarbonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆ amino - alquil C₁₋₆ -aminocarbonilo), alquil C₁₋₆ carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alcaniloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆ sulfoniloxi, dihalógeno- alquilo C₁₋₆, trihalógeno- alquilo C₁₋₆ y halógeno, en donde los sustituyentes arilo y heteroarilo pueden a su vez estar sustituidos de 1 a 3 veces con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano, hidroxilo, amino o halógeno. En general, los anteriores sustituyentes pueden ser susceptibles de más sustitución opcional

Se entiende que la expresión “agente infeccioso” significa microorganismos patógenos, tales como bacterias, hongos y virus. En un aspecto más preferido de la invención se entiende que la expresión “agente infeccioso” significa solamente bacterias, hongos y virus patógenos. En un aspecto de la invención se entiende que la expresión “agente infeccioso” significa solamente bacterias, hongos y virus patógenos. En un aspecto de la invención se entiende que la expresión “agente infeccioso” significa solamente bacterias patógenas. En un aspecto de la invención se entiende que la expresión “agente infeccioso” significa solamente hongos patógenos. En un aspecto de la invención se entiende que la expresión “agente infeccioso” significa solamente virus patógenos.

De un modo similar, se usa la expresión “enfermedad infecciosa” en relación con una enfermedad causada por un agente infeccioso.

En el presente contexto, la expresión “agente anti-infeccioso” cubre los agentes que son capaces de destruir, inhibir o retardar de alguna otra forma el crecimiento del agente infeccioso. En un aspecto preferido de la invención la expresión “agente anti-infeccioso” cubre los agentes que son capaces de destruir, inhibir o retardar de alguna otra forma el crecimiento del agente infeccioso cuando son administrados a un sujeto en cantidades que no exceden de 20 mg/l. La expresión “agente anti-infeccioso” cubre entonces agentes que muestran un valor de MIC igual o menor que 20 µg/ml, determinado como se describe en los ejemplos en el presente texto. La expresión “agente anti-infeccioso” puede ser usada indistintamente con la expresión “antibiótico” o “agente anti-viral” o “agente fungicida” dependiendo de la naturaleza del agente infeccioso. Los ejemplos específicos de antibióticos comúnmente usados para el tratamiento de infecciones bacterianas y fúngicas incluyen, pero sin limitarse a ellos, aminoglicósidos, tales como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina y tobramicina; cefalosporinas, tales como loracarbef; carbapenems, tales como ertapenem, imipenem/cilastatin y meropenem; cefalosporinas, tales como cefadroxil, cefazolin, cephalaxin, cefaclor, cefamandole, cefalexin, cefoxitin, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona y cefepima; macrólidos, tales como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina y troleandomicina; monobactams; penicilinas, tales como amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina y ticarcilina; polipéptidos, tales como bacitracina, colistina y polimixina B; quinolonas, tales como ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina; sulfonamidas, tales como mafenida, sulfacetamida, sulfametazol, sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprim-sulfametoxazol; tetraciclinas, tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina.

Los ejemplos específicos de agentes anti-virales comúnmente usados para tratar infecciones virales incluyen, pero sin limitarse a ellos, aciclovir, amantadina, cidofovir, famciclovir, fomivirsen, foscarnet, ganciclovir, interferón alfa, oseltamivir, penciclovir, ribavirin, rimantadina, trifluridina, valaciclovir, valganciclovir, vidarabina y zanamivir.

Los ejemplos específicos de agentes fungicidas comúnmente usados para el tratamiento de infecciones fúngicas graves incluyen, pero sin limitarse a ellos, amfotericina B, caspofungina, fluconazol, flucitosina, itraconazol, cetocozazol y voriconazol.

En el presente contexto, se dice que un agente infeccioso es “resistente” o “resistente a los fármacos” si el agente infeccioso ha experimentado un cambio que reduce o elimina la eficacia de un agente anti-infeccioso que se usa normalmente para curar infecciones causadas por el agente infeccioso. De un modo similar, la expresión “resistencia a los fármacos” significa una circunstancia en la que una enfermedad, p. ej. una enfermedad infecciosa, no responde a un agente terapéutico, tal como un agente anti-infeccioso. La resistencia a los fármacos puede ser intrínseca, lo que significa que la enfermedad nunca ha respondido al agente terapéutico, o adquirida, que significa que la enfermedad cesa respondiendo al agente terapéutico al cual la enfermedad había respondido con anterioridad.

En el presente contexto, se dice que un agente infeccioso es “resistente a multifármacos” si el agente infeccioso ha experimentado un cambio que reduce o elimina la eficacia de dos o más agentes anti-infecciosos que son usados normalmente para curar infecciones causadas por el agente infeccioso. De un modo similar, “resistencia a multifármacos” es un tipo de resistencia a los fármacos en el que una enfermedad, p. ej. una enfermedad infecciosa, es resistente a una diversidad de fármacos, tal como una diversidad de agentes anti-infecciosos.

Se entiende que la expresión “cantidad de interés clínico” significa que el agente anti-infeccioso es administrado a un paciente en una cantidad que, por una parte, es capaz de reducir los síntomas de la enfermedad infecciosa o curar la enfermedad infecciosa de la que es tratado el paciente, pero, por otra parte es no tóxica para el paciente y no da lugar a efectos secundarios inaceptables. Como se indicó anteriormente, muchos de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto, si es que no todos, son conocidos como causantes de graves efectos secundarios en pacientes cuando se administran en concentraciones demasiado elevadas, es decir, en cantidades que no son “de interés clínico”.

En el presente contexto, la expresión “de origen natural”, cuando se usa en relación con la expresión “agente infeccioso”, esto es en relación con microorganismos patógenos, significa que el agente infeccioso que da lugar a la enfermedad infecciosa es un microorganismo que puede ser encontrado en la naturaleza, incluyendo en las personas. Se ha de entender que los agentes infecciosos tales como las cepas de laboratorio manipuladas genéticamente, o agentes infecciosos que han sido cambiados o manipulados por otros medios por la intervención humana, no han de considerarse cubiertos por la expresión “de origen natural”.

La expresión “suero” se usa en su significado normal, esto es como plasma sanguíneo sin fibrinógeno y otros factores coagulantes.

En el presente texto, la expresión “concentración en suero en estado estacionario” (de un agente anti-infeccioso) se define como los valores de fármaco libre no unido que se vuelve a presentar con cada dosis y representa un estado de equilibrio entre la cantidad de agente anti-infeccioso administrada y la cantidad que se elimina en un intervalo de tiempo dado.

En el presente contexto, el término “tratamiento” se refiere a la administración de un fármaco a un sujeto e incluye i) prevenir una enfermedad infecciosa (esto es, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad infecciosa), ii) inhibir una enfermedad infecciosa (esto es, detener el desarrollo de los síntomas clínicos de la enfermedad infecciosa) y iii) aliviar la enfermedad (esto es producir la remisión de los síntomas clínicos de la enfermedad infecciosa) así como combinaciones de los mismos.

Las expresiones “profilaxis” o “tratamiento profiláctico” se refieren al tratamiento de un sujeto que aún no ha sido infectado pero que puede ser susceptible o está en riesgo de infección.

El término “sujeto”, como se usa en el presente texto, significa un animal vertebrado vivo, p. ej. un mamífero, tal como una persona.

“Aceptable farmacéuticamente” significa adecuado para ser usado en un mamífero, en particular adecuado para ser usado en una persona.

Agentes anti-infecciosos.

En relación con la fórmula general (I) anterior, los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, y R₁₄ se eligen cada uno de ellos individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, formilo, alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilamino opcionalmente sustituido, arilsulfonilamino, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilamino opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclioxi opcionalmente sustituido, heterocicliilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicliilamino opcionalmente sustituido, heterocicliilsulfonilamino, mono- y di(alquilo C₁₋₆)amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C₁₋₆) aminocarbonilo, amino- alquilo C₁₋₆ -aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C₁₋₆ -amino- alquilo C₁₋₆ -aminocarbonilo, C₁₋₆ -alquilcarbonilamino, amino- alquilo C₁₋₆ -carbonilamino, mono- y di(alquilo C₁₋₆) amino- alquilo C₁₋₆ -carbonilamino, amino- alquilo C₁₋₆ -amino, mono- y di(alquilo C₁₋₆)amino- alquilo

C₁₋₆ amino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoiloxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆) aminosulfonilo, y alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

R₁₂ es hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro, halógeno, CH₂Y, CHY₂ y CY₃, en donde cada Y es individualmente elegido entre hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro o halógeno.

5 En una realización preferida de la invención, R₁₂ se elige entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH₃ y CH₂OH.

En una realización más preferida de la invención, R₁₂ se elige entre el grupo que consiste en hidrógeno y CH₃.

En la realización más preferida R₁₂ es hidrógeno.

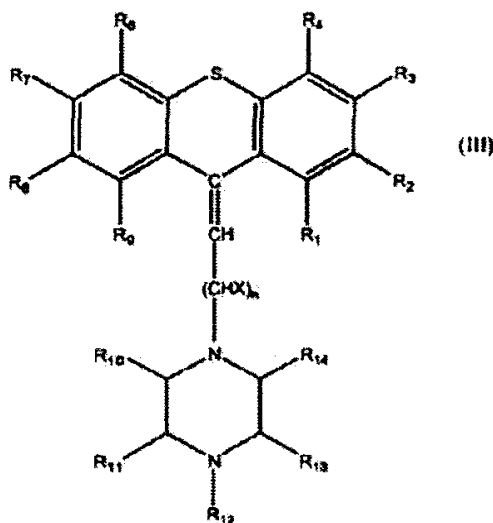
10 En una realización preferida de la invención, el sustituyente R₂ es un grupo captador de electrones, tal como halógeno, nitro o alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno. Más preferentemente, R₂ se elige entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CH₂Y, CHY₂ y CY₃ (en donde Y representa un átomo de halógeno), tal como H₂Cl, CH₂F, CHCl₂, CHF₂, CCl₃ o CF₃, en particular CCl₃ o CF₃. Lo más preferentemente, R₂ es Cl o CF₃.

Los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, y R₁₄ se eligen cada uno de ellos individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Más preferentemente, todos los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, y R₁₄ son hidrógeno.

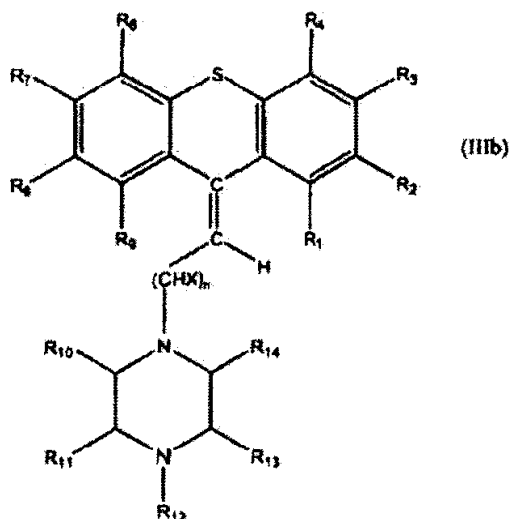
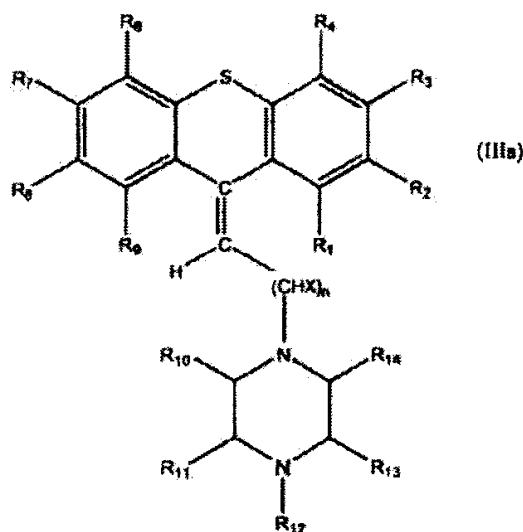
15 En consecuencia, en una realización de la invención altamente preferida, R₂ es Cl o CF₃ y cada uno de los grupos R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, y R₁₄ son hidrógeno.

Como se mencionó anteriormente, V se elige entre el grupo que consiste en S, SO₂, SO, O y NH, tal como S o SO. En una realización de la invención altamente preferida, V es S.

20 Como puede entenderse también, en el caso en que W es C=CH y n es un número entero en el intervalo de 1 a 5, y V es S, el agente anti-infeccioso de fórmula general (I) se convierte en un tioanteno de fórmula general (III):



25 Un tioanteno de fórmula general (III) da lugar a isomería *cis* y *trans*. En el presente contexto, se dice que los agentes de fórmula general (IIIa) están en la configuración *cis* (en donde se ha de interpretar que el grupo piperazinilo está en el mismo lado del doble enlace como la parte de la molécula que contiene el grupo R₂), mientras que se dice que los agentes de fórmula general (IIIb) están en la configuración *trans* (en donde se ha de interpretar que el grupo piperazinilo está en el lado opuesto del doble enlace como la parte de la molécula que contiene el grupo R₂):



en donde n es un número entero en el intervalo de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4, ó 5, y cada X se elige individualmente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxí, amino, nitro, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En una realización preferida de la invención n es 2 ó 3, X es hidrógeno o CH₃ y R₁₂ es hidrógeno o CH₃. En particular, se ha demostrado que cuando n es 2, y cada X es hidrógeno y R₁₂ es hidrógeno o CH₃, los agentes de fórmula general (IIIa) y (IIIb) muestran una potente actividad anti-infecciosa a concentraciones de interés clínico. Así, en una realización preferida de la invención, W junto con el grupo funcional unido al mismo forman una cadena de alqueno (C=C—(CHX)_n—) con un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido. El grupo piperazinilo es preferentemente no sustituido o sustituido en la posición para (R₁₂). Así pues, en una realización preferida, W junto con el grupo funcional unido al mismo es CCH—(CH₂)₂-4-metil-piperazinilo, CCH—CH₂—CH(CH₃)-4-metil-piperazinilo, CCH—(CH₂)₂-piperazinilo o CCH—CH₂—CH(CH₃)-piperazinilo. En particular, es preferida la estructura en la que W junto con el grupo funcional unido al mismo es CCH—(CH₂)₂-4-metil-piperazinilo.

Los ejemplos específicos de tioxantenos según la invención incluyen N-desalquil-flupentixol (4-[3-(2-(trifluorometil)tioxanten-9-iliden)propil]1-piperazina), N-desalquil-clopentixol (4-[3-(2-clorotioxanten-9-iliden)propil]1-piperazina), N-desmetil-flupentixol (4-[3-(2-(trifluorometil)tioxanten-9-iliden)propil]1-metilpiperazina), N-desmetil-clopentixol (4-[3-(2-clorotioxanten-9-iliden)propil]1-metilpiperazina). Agentes anti-infecciosos particularmente preferidos para ser usados según la invención son N-desalquil-flupentixol y N-desalquil-clopentixol. El más preferido es el N-desalquil-clopentixol.

Sorprendentemente, se ha demostrado que los agentes anti-infecciosos de tioxanteno de la presente invención son cada vez más eficientes como agentes anti-infecciosos con un grado creciente de pureza isomérica. En otras palabras, se ha demostrado sorprendentemente que aunque tanto los agentes de fórmula general (IIIa) (isómeros cis) como los agentes de fórmula general (IIIb) (isómeros trans) muestran unas potentes propiedades anti-infecciosas,

las mezclas isómeras de los agentes de fórmula general (IIIa) y (IIIb) muestran una actividad anti-infecciosa reducida. Este sorprendente efecto puede verse p. ej. en los ejemplos 6, 7 y 8.

En particular, se ha demostrado sorprendentemente, en el curso de los experimentos que han conducido a la presente invención, que la presencia del isómero trans inhibe las propiedades anti-infecciosas del isómero cis y que la presencia del isómero cis inhibe las propiedades anti-infecciosas del isómero trans. Incluso pequeñas cantidades de impureza isomérica de un isómero pueden inhibir las propiedades anti-infecciosas del otro isómero anti-infeccioso de interés.

Por consiguiente, se prefiere generalmente que los compuestos de fórmula general (III) sean usados como isómeros puros o sustancialmente puros. En consecuencia, los compuestos de acuerdo con esta realizaciones se usan preferentemente en una pureza isomérica de al menos el 60%, tal como al menos el 70%, tal como al menos el 80%, tal como al menos el 90% o incluso al menos el 95%, o incluso al menos el 98%.

Los ejemplos específicos de los tioxantenos anteriormente mencionados incluyen N-desalquil-trans-flupentixol (o trans-1-(3-(2-fluor-tioxanten-9-iliden)propil)piperazina), N-desalquil-cis-flupentixol (o cis-1-(3-(2-fluor-tioxanten-9-iliden)propil) piperazina), N-desalquil-trans-cloptentixol (o trans-1-(3-(2-cloro-tioxanten-9-iliden)propil)piperazina), N-desalquil-cis-cloptentixol (o cis-1-(3-(2-clorotioxanten-9-iliden)propil) piperazina), N-desmetil-trans-flupentixol, N-desmetil-cis-flupentixol, N-desmetil-trans-cloptentixol y N-desmetil-cis-cloptentixol.

Se ha demostrado en el curso de los experimentos que han llevado a la presente invención, que las formas trans de los compuestos según la invención son los agentes anti-infecciosos más potentes. Además, la aparente falta de actividad anti-psicótica o efectos secundarios extrapiramidales de las formas trans los hacen particularmente atractivos para ser usados como agentes anti-infecciosos. En consecuencia, se prefiere generalmente que los compuestos de fórmula general (III) tengan la configuración trans, esto es, la estructura mostrada en la fórmula general (IIIb).

Así pues, en una realización particularmente preferida de la invención, n es 2, y cada X es hidrógeno y R12 es hidrógeno o CH₃, los agentes de fórmula general (IIIb) muestran una potente actividad anti-infecciosa a concentraciones de interés clínico. Así, en una realización preferida de la invención, W junto con el grupo funcional unido al mismo forma una cadena de alqueno (C=C—(CHX)_n—) con un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido en la configuración trans. El grupo piperazinilo está preferentemente no sustituido o sustituido en la posición para (R₁₂). Así, en una realización preferida W junto con el grupo funcional unido al mismo es CCH-trans-(CH₂)₂₋₄-metil-piperazinilo, CCH-trans-CH₂—CH(CH₃)-4-metil-piperazinilo, CCH-trans-(CH₂)₂-piperazinilo o CCH-trans-CH₂—CH(CH₃)-piperazinilo. En particular, se prefiere la estructura en la que W, junto con el grupo funcional unido al mismo, es CCH-trans-(CH₂)₂₋₄-piperazinilo.

Agentes anti-infecciosos particularmente preferidos para ser usados de acuerdo con la invención son N-desalquil-trans-flupentixol y N-desalquil-trans-cloptentixol. El más preferido es N-desalquiltrans-cloptentixol (o trans-1-(3-(2-cloro-tioxanten-9-iliden)propil)piperazina).

Como se evidencia de las fórmulas mostradas en el presente texto y de las definiciones asociadas con las mismas, algunos de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto son quirales. Además, la presencia de ciertos fragmentos insaturados o cíclicos o múltiples átomos estereogénicos proporciona la existencia de formas diaestereómeras de algunos de los agentes anti-infecciosos. Se entiende que la invención incluye todos los estereoisómeros, incluyendo los isómeros ópticos, y mezclas de los mismos, así como formas puras, parcialmente enriquecidas o, en su caso, formas racémicas. En particular, muchos de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto pueden estar en forma de estereoisómeros E o Z, o mezclas de tales isómeros.

Además, ha de entenderse que los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto incluyen las posible sales de los mismos, de las cuales las sales aceptables farmacéuticamente son desde luego especialmente interesantes para las aplicaciones terapéuticas. Las sales incluyen sales de adición de ácido y sales básicas. Ejemplos de sales de adición de ácido son las sales hidrocioruro, fumarato, oxalato, etc. Ejemplos de sales básicas son sales en las que el ion contrario (restante) se elige entre metales alcalinos, tal como sodio y potasio, metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, sales de potasio, y iones amonio (⁺N(R')₄, en donde los R independientemente designan alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido). Sales aceptables farmacéuticamente son, p. ej., las que se describen en Remington's—The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Lippincott, Williams & Wilkins ISBN: 0683306472, 2000, y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

El efecto de los agentes anti-infecciosos puede ser ensayado como se describe en el presente texto y la eficiencia del agente anti-infeccioso frente a los microorganismos elegidos puede expresarse como valor de MIC.

La concentración inhibidora mínima (MIC) se define como la concentración inhibidora más baja que no muestra crecimiento visible de acuerdo con las directrices de NCCLS.

La anti-infectividad de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto puede ser establecida por cualquiera de los métodos disponibles por los expertos en la técnica, incluyendo los ensayos *in vitro* descritos en los ejemplos en el presente texto. En una realización preferida de la invención, el agente anti-infeccioso y el agente infeccio-

so (y por ello la enfermedad infecciosa que se ha de tratar) muestran un valor de MIC igual o menor que 20 µg/ml, determinado como se describe en los ejemplos en el presente texto. Más preferentemente el agente anti-infeccioso y el agente infeccioso muestran un valor de MIC igual o menor que 16 µg/ml, determinado como se describe en los ejemplos en el presente texto. Incluso más preferentemente, el valor de MIC es igual o menor que 8 µg/ml, tal como igual o menor que 4 µg/ml, p. ej. como mucho 4,0. Incluso más preferentemente, el valor de MIC es igual o menor que 2 µg/ml, tal como 2,0 como mucho, como mucho 1,0 o incluso como mucho 0,5.

Terapia, composiciones farmacéuticas y dosificaciones.

Como se explicó anteriormente, los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto son útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Así, los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto pueden ser usados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa, en el que los agentes anti-infecciosos son el único agente anti-infeccioso.

Así pues, en una realización la invención se refiere a los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto para ser usados en el tratamiento de una enfermedad infecciosa, en el que los agentes anti-infecciosos son el único agente anti-infeccioso.

Además, los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto son útiles para el tratamiento profiláctico de enfermedades infecciosas. Esto puede ser en particular importante en situaciones en las que una persona tiene un alto riesgo de contraer infecciones, tal como pacientes inmunosuprimidos o pacientes sometidos a cirugía. Así pues, los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto pueden ser usados también para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de una enfermedad infecciosa, tratamiento en el que los agentes anti-infecciosos son el único agente anti-infeccioso.

Así pues, en otra realización la invención se refiere a los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto para ser usados en el tratamiento profiláctico de una enfermedad infecciosa causada por un agente infeccioso elegido entre bacterias, hongos y virus, en el que los agentes anti-infecciosos son el único agente anti-infeccioso.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto para ser usados como medicamentos para el tratamiento de infecciones resistentes a multifármacos.

Terapia.

Como puede entenderse a partir de la descripción del presente texto, la enfermedad infecciosa a tratar es causada normalmente por un agente infeccioso, tal como una bacteria, un virus, un hongo o un parásito intra- o extra-celular, en particular una bacteria. El agente infeccioso es típicamente de origen natural, esto es una bacteria de origen natural, un virus de origen natural, un hongo de origen natural o un parásito intra- o extra-celular de origen natural, en particular una bacteria de origen natural.

Más en particular, el agente infeccioso puede ser una bacteria Gram negativa o Gram positiva.

Los ejemplos específicos incluyen bacterias Gram negativas de un género elegido entre el grupo que consiste en Escherichia, Proteus, Salmonella, Klebsiella, Providencia, Enterobacter, Burkholderia, Pseudomonas, Acinetobacter, Aeromonas, Haemophilus, Yersinia, Neisseria, Erwinia, Rhodopseudomonas y Burkholderia.

Los ejemplos específicos de bacterias Gram positivas incluyen bacterias de un género elegido entre el grupo que consiste en Lactobacillus, Azorhizobium, Streptococcus, Pediococcus, Fotobacterium, Bacillus, Enterococcus, Staphylococcus, Clostridium, Butyrivibrio, Sphingomonas, Rhodococcus y Streptomyces.

En otras realizaciones, el agente infeccioso es, p. ej., de un género elegido entre el grupo que consiste en Methanobacterium, Sulfolobus, Archaeoglobus, Rhodobacter y Sinorhizobium.

En otras realizaciones más, el agente infeccioso son hongos, tales como los del género Mucor o Candida, p. ej. Mucor racemosus o Candida albicans; del género Cryptococcus p. ej., Cr. Neoformans; o del género Aspergillus, p. ej., A. fumigatus.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células o animales experimentales, p. ej., determinando el valor de LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y el de ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀ (LD₅₀/ED₅₀). Se prefieren los agentes anti-infecciosos que muestran grandes índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo de células o estudios con animales pueden ser usados para formular un margen de dosificación para ser usado en sujetos humanos. La dosificación de tales agentes anti-infecciosos entra preferentemente dentro de un margen de concentraciones en circulación que incluyen el ED₅₀ con una toxicidad escasa o nula. La dosificación puede variar dentro de este margen dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración que se utilice.

Composiciones farmacéuticas.

Los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto se formulan típicamente en una composición farmacéutica antes de su uso como sustancia de fármaco.

5 En consecuencia, en otro aspecto más, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente anti-infeccioso como los descritos en el presente texto y al menos un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente, en donde dicha composición no comprende otros agentes anti-infecciosos.

10 La vía de administración de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto puede ser cualquier vía adecuada que conduzca a una concentración en la sangre o el tejido que corresponda a una concentración de interés clínico. Así, p. ej., las siguientes vías de administración pueden ser aplicables aunque la invención no está limitada a ellas: la vía oral, la vía parenteral, la vía cutánea, la vía nasal, la vía rectal, la vía vaginal y la vía ocular. Para un profesional experto en la técnica debe estar claro que la vía de administración depende del particular agente anti-infeccioso en cuestión, en particular la elección de la vía de administración depende de las propiedades físico químicas del agente anti-infeccioso, junto con la edad y el peso del paciente, y de la enfermedad o la condición particulares y la gravedad de las mismas. Sin embargo, en general se prefieren las vías oral y parenteral.

15 Los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto pueden estar contenidos en cualquier cantidad apropiada en la composición farmacéutica, y están contenidas generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 95% en peso sobre el peso total de la composición. La composición puede presentarse en una forma de dosificación tal como una forma de dosificación unitaria, que sea adecuada para las vías de administración oral, parenteral, rectal, cutánea, nasal, vaginal y/o ocular. Así pues, la composición puede estar en forma, p. ej., de comprimidos, cápsulas, 20 píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles incluyendo hidrogeles, pastas, pomadas, cremas, emplastos, pociones, dispositivos de suministro, supositorios, enemas, inyectables, implantes, sprays, aerosoles y en otra forma adecuada.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional; véase, p. ej., "Remington's Pharmaceutical Sciences" y "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", editado por Swarbrick, J. y J. C. Boilan, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988. Típicamente, los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto son formulados con (al menos) un vehículo o excipiente aceptables farmacéuticamente. Los vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente son los conocidos por los profesionales expertos en la técnica.

30 Las composiciones farmacéuticas para uso oral incluyen comprimidos que contienen un agente anti-infeccioso como los descritos en el presente texto, opcionalmente en combinación con al menos otro agente anti-infeccioso, en mezcla con excipientes no tóxicos aceptables farmacéuticamente. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes, tal como sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones incluyendo almidón de patata, carbonato cálcico, cloruro sódico, lactosa; fosfato cálcico, sulfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo, derivados de celulosa incluyendo celulosa microcristalina, almidones 35 incluyendo almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo sacarosa, glucosa, sorbitol, acacia, ácido algínico, alginato sódico, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietileno glicol; y agentes lubricantes, incluyendo agentes de deslizamiento y antiadhesivos, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco.

40 Otros excipientes aceptables farmacéuticamente pueden ser colorantes, agentes saborizantes, plastificantes, humectantes, agentes de tamponamiento, etc.

45 Los comprimidos pueden ser sin recubrir o pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción mantenida a lo largo de un periodo más prolongado. El recubrimiento puede ser adaptado para liberar el agente anti-infeccioso de una forma predeterminada, p. ej. con el fin de conseguir una formulación de liberación controlada (véase más adelante) o puede ser adaptado para que no libere la sustancia activa del fármaco hasta después de pasar el estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (p. ej. basado en hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, metil hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato (Eudragit E®), polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona) o un recubrimiento entérico (p. ej. 50 basado en copolímero de ácido metacrílico (Eudragit® L y S), acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, poli(acetato ftalato de vinilo), goma laca y/o etilcelulosa).

Además, puede emplearse un material retardante tal como, p. ej., monostearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

55 Además, las composiciones sólidas para comprimidos, como se mencionaron anteriormente, pueden ser provistas con un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados, p. ej. de la degradación química, antes de la liberación del agente anti-infeccioso.

El recubrimiento puede ser aplicado en la forma de dosificación sólida de una manera similar a la que se describe en "Aqueous film coating" de James A. Seitz en "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Vol 1, pp. 337-349 editado por Swarbrick, J. y J. C. Boilan, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988.

5 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como comprimidos para masticar, o como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo almidón de patata, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, para-fina líquida o aceite de oliva.

10 Los polvos y granulados pueden ser preparados usando los ingredientes anteriormente mencionados bajo comprimidos y cápsulas de una manera convencional usando, p. ej., un mezclador, un aparato de lecho fluidificado o un equipo de secado por pulverización.

Pueden prepararse composiciones de liberación controlada para uso oral, p. ej., para liberar la sustancia activa del fármaco controlando la disolución y/o la difusión de la sustancia activa del fármaco.

15 La liberación controlada por disolución o difusión pueden conseguirse mediante el apropiado recubrimiento de una formulación de comprimido, cápsula, pella o granulado del agente anti-infeccioso, o incorporando el agente anti-infeccioso en cuestión en, p. ej., una matriz apropiada.

20 Un recubrimiento para liberación controlada puede comprender uno o más de las sustancias de recubrimiento anteriormente mencionadas y/o, p. ej., goma laca, cera de abejas, cera glicol, cera de ricino, cera carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, glicerol palmitostearato, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-poliláctico, acetato butirato de celulosa, poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo)), vinil pirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles.

25 En una formulación de matriz de liberación controlada del agente anti-infeccioso, el material de la matriz puede comprender, p. ej., metilcelulosa hidratada, cera carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triestearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo), polietileno y/o fluorocarbonado halogenado.

30 Una composición para liberación controlada de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto, puede estar también en forma de comprimido o cápsula flotante, esto es, un comprimido o una cápsula que, al tener lugar la administración oral, flota en la parte superior del contenido gástrico durante un determinado periodo de tiempo. Una formulación de comprimido flotante del agente anti-infeccioso en cuestión puede ser preparada granulando una mezcla del agente anti-infeccioso, excipientes y de 20 a 75% p/p de hidrocoloides, tal como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa. Los gránulos obtenidos pueden entonces ser prensados formando comprimidos. En contacto con el jugo gástrico, el comprimido puede formar una barrera de gel sustancialmente impermeable al agua alrededor de su superficie. Esta barrera de gel interviene en el mantenimiento de una densidad menor que uno, permitiendo así que el comprimido se mantenga flotando en el jugo gástrico.

35 Polvos, polvos dispersables o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua son también formas de dosificación convenientes. La formulación en forma de suspensión proporciona el agente anti-infeccioso en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes.

40 Agentes dispersantes o humectantes adecuados son, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, como p. ej. lecitina, o productos de condensación de óxido de etileno con p. ej. un ácido graso, un alcohol alifático de cadena larga o un éster parcial derivado de ácidos grasos y un hexitol o un anhídrido de hexitol, por ejemplo, estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitán, etc.

Agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, alginato sódico, etc.

45 La composición farmacéutica también puede ser administrada parenteralmente mediante inyección, infusión o implante (intravenosa, intramuscular, intraarticular, subcutánea o similar) en formas de dosificación, formulaciones o p. ej. dispositivos de suministro o implantes adecuados que contienen vehículos y coadyuvantes convencionales, no tóxicos y aceptables farmacéuticamente.

50 La formulación y preparación de tales composiciones es bien conocida por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden encontrarse formulaciones específicas en el texto que lleva el título "Remington's Pharmaceutical Sciences".

55 Las composiciones para uso parenteral pueden presentarse en formas de dosificación unitaria, p. ej. en ampollas, o en frascos que contienen varias dosis y en los que puede añadirse un agente conservante adecuado (véase más adelante). La composición puede estar en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de suministro para implante, o puede ser presentada como un polvo seco que se ha de reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de ser usado. Aparte de los agentes anti-infecciosos descritos

en el presente texto, las composiciones pueden comprender vehículos y/o excipientes adecuados aceptables parenteralmente, o la sustancia activa del fármaco puede ser incorporada en microsferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o similares, para la liberación controlada. La composición puede además comprender convenientemente agentes de suspensión, solubilizantes, estabilizantes, agentes de ajuste del pH y/o agentes dispersantes.

- 5 En otra interesante realización de la invención, la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido, preparado a partir del material en partículas descrito en los documentos WO 03/004001 y WO 2004/062643.

10 Como se indicó anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden contener el agente anti-infeccioso en forma de una inyección estéril. Para preparar tal composición, el agente anti-infeccioso es disuelto o suspendido en un vehículo líquido aceptable parenteralmente. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, agua ajustada a un pH adecuado por adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido sódico o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. La formulación acuosa puede contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo. En los casos en los que el agente anti-infeccioso es tan solo escasamente o ligeramente soluble en agua, 15 puede añadirse un agente potenciador de la disolución o solubilizante, o el disolvente, aparte del agua, puede comprender de 10 a 60% p/p de propilenglicol o similar.

Dosificaciones.

20 Como se ha discutido con detalle anteriormente, un importante aspecto de la presente invención es el conocimiento de que los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto son capaces de destruir agentes infecciosos cuando son administrados en cantidades de interés clínico, esto es, en cantidades suficientemente pequeñas para evitar los graves efectos secundarios que normalmente vienen asociados con los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto.

25 Se ha de entender que la dosificación que se ha de administrar dependerá de la forma de administración (véase más adelante). Independientemente de la forma de administración, el agente anti-infeccioso debe ser administrado en cantidades de interés clínico, esto es, en cantidades que por una parte ejercen el efecto terapéutico pertinente, pero que por otra parte no producen efectos secundarios graves.

30 Preferentemente, un agente anti-infeccioso como se describe en el presente texto es administrado en una cantidad de interés clínico que da lugar a una concentración en suero en estado estacionario menor que 20 mg/l. Más preferentemente, el agente anti-infeccioso es administrado en una cantidad pertinente que da lugar a una concentración en suero en estado estacionario menor que 10 mg/l, tal como menor que 8,0 mg/l. Más preferentemente, el agente anti-infeccioso es administrado en una cantidad de interés clínico que da lugar a una concentración en suero en estado estacionario menor que 7,0 mg/l, tal como menor que 6,0 mg/l, p. ej. menor que 5,0 mg/l. Incluso más preferentemente, el agente anti-infeccioso es administrado en una cantidad de interés clínico que da lugar a una concentración en suero en estado estacionario menor que 4,0 mg/l, tal como menor que 3,0 mg/l, p. ej. menor que 2,0 mg/l. 35 Lo más preferentemente, el agente anti-infeccioso es administrado en una cantidad de interés clínico que da lugar a una concentración en suero en estado estacionario menor que 1,5 mg/l, p. ej. aproximadamente 1,0 mg/l o aproximadamente 0,5 mg/l.

40 En otras palabras, el agente anti-infeccioso es administrado preferentemente en una cantidad de interés clínico que da lugar a una concentración en suero en estado estacionario en el intervalo de 0,01 µg/l a menos de 20,0 mg/l, tal como de 0,01 µg/l a menos de 10,0 mg/l y tal como de 0,01 µg/l a menos de 8,0 mg/l, tal como en el intervalo de 0,02 µg/l a 7,0 mg/l, p. ej. en el intervalo de 0,04 µg/l a 6,0 mg/l. Más preferentemente, la concentración en suero en estado estacionario del agente anti-infeccioso está en el intervalo de 0,06 µg/l a 5,0 mg/l, tal como en el intervalo de 0,08 mg/l a 4,0 mg/l, p. ej. en el intervalo de 0,1 µg/l a 3,0 mg/l. Incluso más preferentemente, la concentración en suero en estado estacionario del agente anti-infeccioso está en el intervalo de 0,2 µg/l a 2,0 mg/l, tal como en el intervalo de 0,4 µg/l a 2,0 mg/l, p. ej. en el intervalo de 0,5 mg/l a 2,0 mg/l. Aún más preferentemente, la concentración en suero del agente anti-infeccioso en estado estacionario está en el intervalo de 0,6 µg/l a 2,0 mg/l, tal como en el intervalo de 0,8 µg/l a 2,0 mg/l, p. ej. en el intervalo de 0,9 µg/l a 2,0 mg/l. Lo más preferentemente, la concentración en suero del agente anti-infeccioso en estado estacionario está en el intervalo de 1,0 µg/l a 2,0 mg/l, tal como en el intervalo de 1,5 µg/l a 2,0 mg/l, p. ej. en el intervalo de 1,5 µg/l a 1,5 mg/l.

50 El agente anti-infeccioso es preferentemente administrado en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 3000 mg al día, tal como aproximadamente de 0,5 a 2000 mg al día. Como entenderán los profesionales expertos en la técnica, la cantidad real que se ha de administrar dependerá entre otras cosas de la vía de administración, esto es de si el agente anti-infeccioso es administrado por vía oral, intravenosa, intramuscular, etc.

55 Para composiciones adaptadas para administración oral para uso sistémico, la dosificación es normalmente de 1 mg a 3 g por dosis administrada de 1 a 4 veces diariamente, durante 1 a 12 meses dependiendo de la enfermedad infecciosa que se ha de tratar.

Para administración parenteral, en particular para administración intravenosa, es conveniente una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg al día. Para administración intravenosa, es conveniente una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg al día, administrados durante 1 día a 12 meses.

5 Las concentraciones en suero en estado estacionario y las dosificaciones antes mencionadas darán lugar a los efectos clínicos deseados y, al mismo tiempo, evitan los graves efectos secundarios normalmente asociados con los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto. Algunos de los agentes anti-infecciosos descritos en el presente texto, en particular los agentes anti-infecciosos de fórmula general IIIb, pueden ser administrados, sin embargo, en cantidades más altas, dando así lugar a concentraciones en suero en estado estacionario por encima de los niveles indicados anteriormente. Esto se debe al hecho de que es de esperar que estos agentes anti-infecciosos no
10 muestren efectos secundarios graves, ni siquiera cuando son administrados en cantidades más altas.

La invención se ilustra con más detalle mediante los ejemplos no limitantes que siguen.

MATERIALES Y METODOS.

Bacterias

15 Los aislados clínicos fueron obtenidos de EE.UU., Canadá, Europa y Oriente Medio, y las cepas patrón testigo fueron obtenidas de ATCC (American Type Culture Selection USA) y CCUG (Control Culture University of Göteborg, Suecia). La colección incluía aislados multirresistentes y representa bacterias y hongos clínicamente importantes.

Las células resistentes eran aproximadamente de 10 a 1000 veces más resistentes en comparación con las líneas de células sensibles, y mantuvieron un fenotipo de resistencia a los fármacos estable cuando se desarrollan en medio libre de fármaco. Todos los estafilococos fueron tipados con el fin de asegurar que los aislados no representaban
20 el mismo clon/cepa.

Fármacos.

Los fármacos fueron disueltos en pequeñas cantidades de agua o 1% de DMSO (concentración final de DMSO del cultivo menor que 0,05% de DMSO) antes de la dilución con medio. Las soluciones se prepararon frescas para cada experimento. La pureza de los compuestos fue > 95%.

25 Efecto de los fármacos sobre el crecimiento de células microbianas.

El crecimiento celular se ensayó usando las pruebas de susceptibilidad de la Concentración Inhibidora Mínima (MIC) mediante el uso del método de microdilución con caldo de acuerdo con las Directivas de NCCLS, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard, Sexta Edición, Volumen 23; Número 2). La concentración inhibidora mínima (MIC) se define como la más baja concentración de fármaco que inhibe el crecimiento del organismo de ensayo, en el sentido de que no se detecta crecimiento visible (inhibición total del crecimiento). En el ejemplo 2, el valor de MIC de los compuestos usados en microorganismos fúngicos fue determinado a partir de las medidas de IC90 de acuerdo con las Directivas de NCCLS.

Un cultivo de bacterias en fase logarítmica fue diluido con medio de Mueller-Hinton fresco precalentado y se ajustó a una OD definida a 600 nm con el fin de dar una concentración final de $1 \times 10^{4-5}$ bacterias/ml de medio. El cultivo bacteriano fue transferido a placas de microtítulo y se añadió cultivo a cada pocillo. Se añadió fármaco al cultivo bacteriano en los pocillos en forma de serie de dilución doble de fármaco con el fin de dar concentraciones finales en el intervalo de 0,03 a 128 $\mu\text{g/ml}$. Las bandejas fueron incubadas a 37°C agitando en un analizador robot, PowerWave_x, software KC⁴ Kebo.Lab, Copenhague, durante 16 h y se midieron las densidades ópticas a 600 nm durante el tiempo de incubación con el fin de registrar curvas de crecimiento. Los pocillos que contienen cultivo bacteriano sin fármaco fueron usados como testigos para asegurar el tamaño de inóculo correcto y el crecimiento bacteriano durante la incubación. Los cultivos fueron ensayados con el fin de detectar contaminaciones. Cada experimento se repitió por triplicado. Los valores de MIC representan los valores medios de dos experimentos por triplicado distintos. La variación intra- e inter-ensayos fue < 5%.

Definición del efecto inhibidor del crecimiento de los agentes anti-infecciosos.

45 El crecimiento bacteriano en los pocillos se describe por la fase lag (o de latencia), esto es, el periodo hasta que se inicia (antes) el crecimiento, la fase logarítmica, esto es, el período con la máxima velocidad de crecimiento, la fase en estado estacionario, seguida por la fase letal. Estos parámetros se usan al evaluar el efecto inhibidor del fármaco sobre el crecimiento bacteriano, comparando las curvas de crecimiento con y sin fármaco.

La inhibición total de crecimiento bacteriano se define como: OD (16 h) = OD (0 h) o falta de crecimiento visible de acuerdo con las directivas de NCCLS.

La Inhibición 90 (IC90) se define como: OD que responde al 90% de inhibición del crecimiento.

EJEMPLOS.**Ejemplo 1: Efecto de fenotiazinas y tioxantenos desalquilados o desmetilados sobre un aislado de interés clínico.**

5 Un aislado de interés clínico de *Staphylococcus epidermidis* fue cultivado y ensayado como se describió anteriormente en relación con la susceptibilidad hacia los compuestos listados en la tabla 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Efecto de fenotiazinas y tioxantenos desalquilados o desmetilados sobre un aislado clínico multi-resistente de *Staphylococcus epidermidis* .

Grupo de Compuesto	MIC µg/ml
N-desmetil-clorpromazina Fenotiazina	16
N-deshidroxi-etil-Flufenazina (Fenotiazina)	16
Desmetil-perfenazina (Fenotiazina)	16
N-desmetil-Clorprotixen (Fenotiazina)	16
N-dealq-trans-cloptentixol (Tioxanteno)	0.5
N-desalquil-trans-flupentixol (Tioxanteno)	1.0
N-desalquil-cis-flupentixol (Tioxanteno)	16
N-desalquil-cis-cloptentixol (Tioxanteno)	16

Ejemplo 2: Efecto antibacteriano de compuestos desmetilados/desalquilados de fenotiazina (comparativo) o tioxanteno sobre aislados clínicos de hongos.

10 El efecto antibacteriano de compuestos desmetilados/desalquilados de fenotiazina o tioxanteno fue estudiado mediante experimentos de inhibición del crecimiento exponiendo a las células a 0 - 32 µg/ml de fármaco. Cada experimento se repitió por triplicado. Los valores de MIC representan los valores medios de dos experimentos por triplicado distintos.

15 Cuatro aislados clínicos de *Candida* sp. (incluyendo 3 aislados resistentes al fluconazol) fueron subcultivados durante 24 h en agar con glucosa Sabouraud antes de las pruebas de susceptibilidad. Se llevaron a cabo ensayos de microdilución con caldo de acuerdo con el documento M27-A de NCCLS (Ref: National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1997). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard M 27- A* . NCCLS, Wayne, Pa.). Las placas de microtítulo fueron leídas espectrofotométricamente a 530 nm, después de mezclar los pocillos pipeteando a sedimentos de levadura resuspendidos. En este experimento, la MIC fue definida como la dilución de fármaco más baja que produce el resultado de un 90% de inhibición del crecimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Efecto antibacteriano sobre aislados clínicos de hongos.

Cepa	MIC µg/ml de N-desalq-trans clorptentisol	MIC µg/ml de N-desalq-trans flupentisol	MIC µg/ml de N-desmetil-clorprotixen fenotiazina	MIC µg/ml de desmetil perfenazina
1. <i>Candida albicans</i> FR*	1	0,5	16	16
2. <i>Candida glabrata</i> FR*	1	1	16	16
4. <i>Candida glabrata</i> FR*	0,5	1	16	16
5. <i>Candida glabrata</i>	0,5	0,5	16	16
FR: resistente al fluconazol				

25 Los resultados indican que los compuestos de tioxanteno ensayados muestran una fuerte actividad fungicida frente a los aislados clínicos de *Candida* sp., incluyendo todas los aislados multirresistentes. Sin embargo se mostró cierta actividad inhibitoria de los compuestos de fenotiazina, el efecto fue inferior en comparación con el efecto de los compuestos de tioxanteno.

Ejemplo 3: Efecto antibacteriano de N-desalquil-cloentixol frente a un amplio espectro de especies bacterianas.

Un amplio espectro de bacterias fueron cultivadas y ensayadas como se describió anteriormente en relación con su susceptibilidad hacia el N-desalquil-cloentixol. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

5

Tabla 3a. Efecto antibacteriano del N-desalquil-cloentixol.

Microorganismo	Nº de cepas	Nº de cepas resistentes	Intervalo de MIC compuesto trans µg/ml (media)	IC90 del compuesto trans µg/ml (media)	MIC compuesto cis µg/ml (media)
Estafilococos, micrococos, incluyendo MRSA	30	20 (20 MRSA)	1 0,5 – 2	0,5	16
Estreptococos	30	20	1 0,5 – 2	0,5	16
Gram negativas sp.	25	20	2 0,5 - 2	2	> 16

Tabla 3b. Efecto antibacteriano del N-desalquil-trans flupentixol.

Microorganismo	Nº de cepas	Nº de cepas resistentes	MIC compuesto trans µg/ml (mediana)
Estafilococos, micrococos, incluyendo MRSA	30	20 (20 MRSA)	1,5
Estreptococos	30	20	1,5
Especies gram negativas	25	20	2

Como puede observarse, el N-desalquil-trans flupentixol muestra un potente efecto antimicrobiano contra los aislados bacterianos multirresistentes.

10 Los resultados expuestos en las Tablas 3a y 3b indican que los compuestos ensayados N-desalquil-cloentixol y N-desalquil-trans flupentixol muestran una intensa actividad antimicrobiana contra los 60 aislados clínicos gram positivos, incluyendo todos los aislados multirresistentes. Además se demuestra que los compuestos muestran también una intensa actividad antimicrobiana contra los 25 aislados clínicos gram negativos, incluyendo los aislados resistentes. Es interesante que se demuestra la superioridad del N-desalquil-trans-cloentixol en comparación con el compuesto cis N-desalquil-cis-cloentixol.

15 No se ha observado ninguna diferencia en la susceptibilidad hacia N-desalquil-trans-cloentixol y N-desalquil-trans flupentixol entre los aislados resistentes y susceptibles.

Ejemplo 4: Efecto antimicrobiano/fungicida de las formas trans y de las formas cis de los compuestos según la invención sobre bacterias y hongos multirresistentes.

20 Se ensayaron microorganismos cultivados como se describió anteriormente. Se añadieron a los cultivos isómeros cis y trans de N-desalquil-cloentixol. Los resultados se muestran en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: El efecto antimicrobiano de las formas cis y las formas trans.

Microorganismo	MIC del compuesto trans µg/ml	MIC del compuesto cis µg/ml
Aislado de Enterococcus faecium multirresistente	0,5	16
Aislado de Candida glabrata multirresistente	1,0	>16

Los resultados expuestos en la Tabla 4 muestran que el isómero cis es el agente antimicrobiano más débil en comparación con el isómero trans. En este experimento, el efecto del isómero trans puro fue 32 veces más alto que el del isómero cis.

5 **Ejemplo 5: Efecto del N-desalquil-trans-clopentixol sobre aislados clínicos resistentes de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.**

Los aislados de interés clínico fueron cultivados y ensayados como se describió anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Efecto de N-desalquil-trans-clopentixol sobre aislados clínicos resistentes.

Cepa	Resistencia	MIC del compuesto trans µg/ml	IC90 del compuesto trans	MIC del compuesto cis µg/ml
Enterococcus faecalis 1	VanA	1	0,6	> 8
Enterococcus faecalis 2	VanA	1	0,6	> 8
Enterococcus faecalis 3	VanA	1	0,06	> 8
Enterococcus faecalis 4	VanB	1	0,6	> 8
Enterococcus faecalis 5	VanB	2	1	> 8
Enterococcus faecalis 6	VanB	1	0,6	> 8
Enterococcus faecalis 7	VanA	1	0,6	> 8
Enterococcus faecalis 8	HLAR	1	0,6	> 8
Enterococcus faecalis 9	HLAR	1	0,6	> 8
Enterococcus faecalis 10	BLR, CR	1	0,6	> 8
Enterococcus faecium 11	VanA	1	0,6	> 8
Enterococcus faecium 12	VanA	1	0,6	> 8
Enterococcus faecium 13	VanB	1	0,5	> 8
Enterococcus faecium 14	HLAR	1	0,5	> 8
Enterococcus faecium 15	HLAR	1	0,5	> 8
Enterococcus faecium 16	BLR, CR	1	0,6	> 8
Enterococcus faecium 17	VanB	1	0,5	> 8
Enterococcus faecium 18	VanB	1	0,6	> 8
Enterococcus faecium 19	VanB	1	0,6	> 8
<p>VanB: Este aislado muestra resistencia al glicopéptido <i>vanB</i> que afecta principalmente a la vancomicina y no a la teicoplanina.</p> <p>VanA: Este aislado muestra resistencia al glicopéptido <i>vanA</i> que afecta tanto a la vancomicina como a la teicoplanina.</p> <p>HLAR: Este aislado muestra un elevado nivel de resistencia a aminoglicósido.</p> <p>BLR, CR: Este aislado muestra resistencia a betalactama y carbapenem.</p>				

10 El experimento indica que el compuesto ensayado N-desalquil-trans-clopentixol muestra una intensa actividad antimicrobiana contra aislados resistentes y multirresistentes, incluyendo las especies de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, resistentes a la teicoplanina y especies resistentes a altos niveles de aminoglicósido. Como puede observarse, la potencia antimicrobiana de la forma trans es superior a la de la forma cis.

Ejemplo 6: Efecto antibacteriano de la mezcla de compuestos metabolito cis-trans en comparación con el efecto de compuestos cis y trans solo.

5 Con el fin de ensayar el efecto sorprendentemente débil de la mezcla isomérica cis/trans de N-desalquil-cloptentixol anteriormente descrito en la bibliografía (Kristensen et al.), y con el fin de compararlo con el efecto antibacteriano del isómero y cis trans solos, los isómeros cis y trans de N-desalquil-cloptentixol fueron estudiados solos y en una mezcla 1:1 usando los ensayos de microdilución en caldo, realizados de acuerdo con las Directivas de NCCLS, como se describió anteriormente. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Efecto de la mezcla de cis-trans N-desalquil-cloptentixol comparado con el efecto de cis- y trans-N-desalquil-cloptentixol solo.

Microorganismo	MIC del compuesto trans µg/ml	MIC del compuesto cis µg/ml	MIC de la mezcla 1:1 µg/ml
Aislado de Staphylococcus epidermidis multirresistente	0,5	> 8	> 4

10 Como se observa en la Tabla 6, los autores de la presente invención encontraron una actividad antimicrobiana muy intensa del compuesto trans solo, un efecto débil del compuesto cis solo y, sorprendentemente, solamente un débil efecto de la mezcla 1:1, incluso aunque contenga el compuesto trans fuerte en una concentración muy por encima de la concentración que se necesita para el 100% de inhibición del desarrollo bacteriano cuando se ensaya solo (el valor de MIC observado de la mezcla era > 2 µg/ml de compuesto trans + 2 µg/ml de compuesto cis, en comparación con 0,5 µg/ml de compuesto trans cuando se ensaya solo). Este sorprendente hallazgo indica que el compuesto cis tiene un efecto inhibitor sobre la anti-infectividad del compuesto trans. Esta puede ser una de las explicaciones para el débil efecto de la mezcla isomérica publicado por Kristiansen et al.

Ejemplo 7: Inhibición del efecto antimicrobiano del compuesto trans por el compuesto cis.

20 Con el fin de comprobar los hallazgos presentados en el ejemplo 6, de que los compuestos cis tienen un efecto inhibitor sobre la anti-infectividad del compuesto trans, se llevó a cabo otro experimento usando otro aislado bacteriano de S. aureus resistente de interés clínico. El ensayo se llevó a cabo como se describió anteriormente y los resultados se muestran en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7: La presencia de N-desalquil-cis cloptentixol tiene un efecto inhibitor del compuesto trans por el compuesto cis.

Compuesto trans µg/ml	Compuesto cis µg/ml	Inhibición del crecimiento	Indice de efecto (compuesto trans)*
0,5	0	100%	100
0,5	0,5	No inhibición	0
1	0,5	No inhibición	0
3	0,5	100%	17

* Indice 100 de compuesto trans: concentración mínima necesaria para el 100% de inhibición (MIC) cuando el compuesto trans se usa solo = 0,5 µg/ml. Si no se consigue el 100% de inhibición, el efecto es anotado como cero.

Indice de efecto del compuesto trans: MIC (trans solo)/MIC (trans en mezcla de trans y cis) x 100

25 Los resultados expuestos en la Tabla 7 confirman el sorprendente hallazgo de que el compuesto cis inhibe el efecto antimicrobiano del compuesto trans. En este experimento el efecto antimicrobiano está presente a una concentración de compuesto trans de 3,0 µg/ml en presencia de 0,5 µg/ml de compuesto cis, mientras que el efecto antimicrobiano está presente a 0,50 µg/ml en ausencia de compuesto cis. En consecuencia la actividad anti-infecciosa disminuye un 83% de 100 a 17.

Ejemplo 8: Inhibición del efecto antimicrobiano del compuesto cis por el compuesto trans.

30 Con el fin de ensayar si los compuestos trans tienen un efecto inhibitor sobre la anti-infectividad del compuesto cis, se llevó a cabo otro experimento usando el aislado bacteriano resistente de interés clínico S. aureus. El ensayo se llevó a cabo como se describió anteriormente y los resultados se muestran en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8. Inhibición del efecto antimicrobiano del N-desalquil-cis clopentixol por la correspondiente forma trans N-desalquil-transclopentixol. Aislado bacteriano: S. aureus.

Compuesto cis µg/ml	Compuesto trans µg/ml	Inhibición del crecimiento	Indice de efecto (compuesto cis)*
16	0	100%	100
16	0,25	No inhibición	0
17	0,25	No inhibición	0
18	0,25	100%	89
Indice 100 de compuesto cis: concentración mínima necesaria para el 100% de inhibición (MIC) cuando el compuesto cis se usa solo = 16 µg/ml. Si no se consigue el 100% de inhibición, el efecto es anotado como cero.			
Indice de efecto del compuesto cis: MIC (cis solo)/MIC (cis en mezcla de trans y cis) x 100			

5 Los resultados expuestos en la tabla 8 muestran el sorprendente hallazgo de que el compuesto trans inhibe el efecto antimicrobiano del compuesto cis. El efecto antimicrobiano del compuesto cis disminuye un 11% desde 100 a 89 en presencia de cantidades minoritarias (inferiores a los valores de la MIC del compuesto trans), del compuesto trans.

Estos hallazgos son sorprendentemente altos y sugieren que tanto la forma cis como la trans de los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen propiedades anti-infecciosas, mientras que la mezcla de los dos isómeros es menos anti-infecciosa.

10 **Ejemplo 9. Efecto anti-microbiano del N-desalquil-trans-clopentixol en un modelo de peritonitis/sepsis de ratón.**

Bacterias.

Se usó un aislado clínico multirresistente de Enterococcus faecalis BG VSE-92 procedente de orina humana.

Animales.

15 Ratones NMRI hembras (de una edad de aproximadamente 6 a 8 semanas; peso 30 ± 2 g) fueron usados para el modelo de neumonía peritonitis de ratón (como se describe a continuación).

20 Se prepararon suspensiones bacterianas a partir de cultivos frescos preparados durante la noche (obtenidos a partir de cultivos madre congelados) en placas con agar sangre al 5% como se describió anteriormente. El inóculo para el modelo de peritonitis de ratón se preparó inmediatamente antes del uso y se ajustó a 540 nm para dar una densidad de aproximadamente 10^7 CFU/ml. El tamaño del inóculo se determinó mediante recuento de viabilidad en agar sangre al 5%.

25 Los ratones fueron inyectados intraperitonealmente con 0,5 ml de la suspensión enterocócica, con el resultado de una bacteremia a 1 h de la inoculación. La terapia con antibióticos fue iniciada 1 h después de la inoculación. El N-desalquil-trans-clopentixol fue administrado subcutáneamente en la región del cuello en un volumen de 0,7 ml por dosis. En cada grupo de tratamiento había diez ratones. Ratones testigo inoculados no tratados fueron incluidos en todos los experimentos (referencia del método: Erlandsdottir et al; Antimicrob Agents Chemother. Abril 2001; 45 (4): 1078 - 85).

Tabla 9a. Regímenes de tratamiento de ratones infectados.

Grupos	Tratamiento
Testigos	Ninguno
N-desalquil-trans-clopentixol	25 mg/kg s. c.

30 Los efectos de los diversos regímenes de tratamiento fueron determinados durante 6 h de tratamiento por evaluación de recuentos bacterianos en el líquido peritoneal. Una vez sacrificados los ratones, la sangre fue inmediatamente diluida al décimo en solución salina, a partir de lo cual se pusieron 20 µl en placas de agar sangre al 5% en manchas, con el subsiguiente recuento de colonias después de la incubación durante la noche a 35° C. Los niveles de detección más bajos para los recuentos bacterianos en sangre fueron 50 CFU/ml.

Las eficacias bactericidas de los regímenes de tratamiento en los modelos de ratón fueron calculadas restando los resultados para cada ratón tratado de los resultados medios para los ratones testigos al final de la terapia (6 h). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todas las comparaciones estadísticas fueron de dos colas.

- 5 La actividad bactericida del N-desalquil-trans-clopendixol en la sangre de ratón se muestra en la Tabla 9b. Como puede observarse, cuando los ratones fueron tratados con N-desalquil-trans-clopendixol el número de bacterias por ml de sangre disminuyó aproximadamente 2 log ($p < 0,05$) indicando así una intensa actividad anti-microbiana del N-desalquil-trans-clopendixol en el ratón infectado.

Tabla 9b. Bacterias por ml de sangre en ratones infectados tratados y no tratados, 6 horas después de la inoculación.

Ratón nº	Tratamiento	Cfu/ml de sangre (mediana)	Log (cfu/ml de sangre) (mediana)
1 – 10	Ninguno	$7,5 \times 10^6$	6,88
11 – 20	Vehículo (solución salina)	$9,5 \times 10^5$	5,98
21 - 30	N-d-tc*, 25 mg/kg s. c.	$1,55 \times 10^4$	4,19
* : N-desalquil-trans-clopendixol			

- 10 Ejemplo 10: Efectos antimicrobianos de derivados de tioxanteno sobre hongos.

El efecto antimicrobiano del N-desalquil-trans-clopendixol y el N-desalquil-trans-flupentixol fue estudiado exponiendo a las células a 0 - 8 $\mu\text{g/ml}$ de los compuestos en diluciones dobles. Cada experimento se repitió en triple duplicado. Los valores de MIC representan los valores medios de dos experimentos distintos.

Cepa fúngica:

- 15 Aislado clínico de una *Candida albicans* resistente al fluconazol procedente de un paciente con Candidemia.

Los aislados fueron subcultured durante 24 h en agar con glucosa de Sabouraud antes de las pruebas de susceptibilidad. Ambas pruebas de microdilución con caldo fueron realizadas de acuerdo con el documento M27-A de NCCLS (Ref: National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1997). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*: Norma aprobada M 27- A . NCCLS, Wayne, Pa.).

- 20 Las placas de microtítulo fueron leídas espectrofotométricamente a 530 nm, después de mezclar los pocillos pipetando a sedimentos de levadura resuspendidos. La MIC fue definida como la dilución de fármaco más baja que produce el resultado de un 80% de inhibición del crecimiento.

Tabla 10

Cepa fúngica	MIC $\mu\text{g/ml}$ Fluconazol (FL)	MIC $\mu\text{g/ml}$ N-desalquil-transclopendixol	MIC $\mu\text{g/ml}$ N-desalquil-transflupentixol
<i>Candida albicans</i>	128	3	3

- 25 Como puede observarse, el N-desalquil-trans-flupentixol y el N-desalquil-trans-clopendixol muestran un potente efecto antifúngico.

Ejemplo 11 - Efectos potenciadores de derivados de tioxanteno sobre compuestos anti-virales.

El efecto antiviral del N-desalquil-trans-flupentixol y el N-desalquil-trans-clopendixol fue estudiado mediante estudios de tablero exponiendo células infectadas con HIV a 0 - 3 μM de trans-clopendixol. Cada experimento fue repetido en triple duplicado. Los valores de MIC representan los valores medios de dos experimentos distintos.

- 30 Métodos:

Virus y células.

- 35 La cepa de HIV-1 HTLV-IIIB fueron propagadas en células H9 a 37° C, 5% de CO₂, usando RPMI 1640 con 10% de suero de ternera fetal (foetal calf serum: FCS) inactivado por el calor y antibióticos (medio de cultivo). El sobrenadante del cultivo se filtró (0,45 nm), se distribuyó en partes alícuotas, y se almacenó a -80° C hasta su uso. La cepa de HIV-1 fue obtenida del NIH AIDS Research and Reference Program.

Compuestos.

N-desalquil-trans-flupentixol y N-desalquil-trans-clopentixol.

Inhibición de la replicación del HIV-1.

5 Los compuestos fueron examinados en relación con una posible actividad antiviral contra la cepa IIB del HIV-1 usando células MT4 como células diana. Las células MT4 fueron incubadas con virus (0,005 MOI) y medio de crecimiento que contiene las diluciones de ensayo de compuesto o compuestos durante seis días en paralelo con cultivos testigo infectados con virus y no infectados, sin compuesto añadido. La expresión del HIV en los cultivos fue cuantificada indirectamente usando el ensayo MTT como se describió anteriormente. Los compuestos que median menos de un 30% de reducción de la expresión del HIV fueron considerados sin actividad biológica. Los compuestos fueron ensayados en paralelo en relación con su efecto citotóxico en cultivos de MT4 no infectados que contiene las diluciones de ensayo de compuesto como se describió anteriormente. Los cultivos para ensayo de la actividad antiviral y del efecto citotóxico se dispusieron en triples duplicados, 200 µl por cultivo, en placas de microtítulo. Un 30% de inhibición del crecimiento de las células en relación con los cultivos testigo fue considerado significativo. La concentración inhibidora al 50% se determinó mediante interpolación a partir de las representaciones gráficas del porcentaje de inhibición frente a la concentración de compuesto.

15 La EC50 se define como la concentración efectiva que inhibe el 50% de la producción viral, 50% de infectividad viral, o 50% del efecto citopático inducido por el virus.

La CC50 se define como la concentración inhibidora que reduce el crecimiento celular o la viabilidad de células no infectadas en un 50%.

Resultados.

20 Como puede observarse en la Tabla 11, el N-desalquil-trans-flupentixol y el N-desalquil-trans-clopentixol muestran un efecto antiviral in vitro y por tanto pueden ser suficientes para inhibir cepas virales in vivo.

Tabla 11. Efecto antiviral del N-desalquil-trans-flupentixol y N-desalquil-trans-clopentixol. Concentraciones en µM (véase el texto).

EC50 del N-desalquil-trans-clopentixol	CC50 del N-desalquil-trans-clopentixol	EC50 del N-desalquil-trans-flupentixol	CC50 del N-desalquil-trans-flupentixol
2	> 3	2	> 3
La EC50 se define como la concentración efectiva que inhibe el 50% de la producción viral, el 50% de la infectividad viral, o el 50% del efecto citopático inducido por el virus. La CC50 se define como la concentración inhibidora que reduce el crecimiento celular o la viabilidad de células no infectadas en un 50%.			

25 Referencia del método de ensayo viral: Petersen L, Jørgensen P T, Nielsen C, Hansen T H, Nielsen J, Pedersen E B. Synthesis and Evaluation of Double-Prodrugs against HIV. Conjugation of D4T with 6-Benzyl-1-(ethoximethyl)-5-isopropiluracil (MKC-442, Emivirine) Type Reverse Transcriptase Inhibitors via the SATE Prodrug Approach. J. Med. Chem. 2005, 48, 1211-1220.

- 6^a. Agente para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 5^a, en el que R₁₂ se elige entre el grupo que consiste en hidrógeno, CH₃ y CH₂OH.
- 7^a. Agente para uso según la reivindicación 6^a, en el que W, junto con el grupo funcional unido al mismo es CCH—(CH₂)₂-4-metil-piperazinilo, CCH—CH₂—CH(CH₃)-4-metil-piperazinilo, CCH—(CH₂)₂-piperazinilo o CCH—CH₂—CH(CH₃)-piperazinilo.
- 5 8^a. Agente para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1^a a 7^a, en el que el compuesto anti-infeccioso tiene una configuración *trans*.
- 9^a. Agente para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1^a a 7^a, en el que el compuesto anti-infeccioso tiene una configuración *cis*.
- 10 10^a. Uso de un agente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1^a a 9^a para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad no infecciosa causada por un agente infeccioso elegido entre bacterias patógenas, hongos y virus, en el que el agente anti-infeccioso se usa como único agente anti-infeccioso.
- 15 11^a. Uso según la reivindicación 10^a, en el que dicho agente se usa o se administra en una cantidad de interés clínico.
- 12^a. Uso según la reivindicación 11^a, en el que dicho agente se usa o se administra en una cantidad de interés clínico que da lugar a una concentración en suero en estado estacionario inferior a 20,0 mg/l.
- 13^a. Uso según la reivindicación 12^a, en el que dicha concentración en suero en estado estacionario está en el intervalo de 0,01 µg/l a menos de 20,0 mg/l.
- 20 14^a. Una composición farmacéutica que comprende un agente como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 9^a y al menos un vehículo o excipiente aceptables farmacéuticamente, en la que dicha composición no comprende otros agentes anti-infecciosos.
- 15^a. La composición farmacéutica según la reivindicación 14^a, en la que dicha composición está en una forma de dosificación unitaria.