

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 016**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61K 31/5415** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61K 31/33** (2006.01)  
**A61K 31/536** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 33/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04798860 .5**  
96 Fecha de presentación: **15.11.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1689405**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54 Título: **Tioridazina y derivados de la misma para invertir la resistencia a los fármacos anti-microbianos**

30 Prioridad:  
**13.11.2003 DK 200301690**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.03.2012**

73 Titular/es:  
**NOA SIC APS  
Sundgade 54  
6320 Egersund , DK**

72 Inventor/es:  
**CHRISTENSEN, Jorn, B.;  
HENDRICKS, Oliver y  
KRISTIANSEN, Jette, E.**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 377 016 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

Tioridazina y derivados de la misma para invertir la resistencia a los fármacos anti-microbianos

**Campo de la invención**

5 Se ha encontrado que la tioridazina, y los derivados de la misma, potencian la actividad de muchas clases de antibacterianos, permitiendo que los antibacterianos se administren a dosis significativamente menores. La interpretación actual es que la tioridazina actúa impidiendo los mecanismos de resistencia al fármaco de las líneas celulares bacterianas, de manera que las bacterias no resisten los antibacterianos. La tioridazina y el antibacteriano actúan sinérgicamente aplacando las bacterias a los antibacterianos. Este efecto sinérgico de reducción de la concentración inhibitoria o eficaz de los antimicrobianos es más pronunciado con el isómero levorrotatorio de tioridazina, en comparación con el isómero racémico o dextrorrotatorio.

**Antecedentes de la invención**

15 Los agentes infecciosos resistentes al fármaco - aquellos que no son suprimidos eficazmente o cuyo crecimiento no es inhibido sustancialmente por los compuestos antimicrobianos - son una preocupación de salud pública cada vez más importante. Tuberculosis, gonorrea, malaria e infecciones del oído en niños son ejemplos de enfermedades que se han vuelto más difíciles de tratar debido a la aparición de patógenos resistentes a fármacos. La resistencia antimicrobiana se está convirtiendo en un factor prácticamente en todas las infecciones adquiridas en un hospital (nosocomiales). Se ha estimado que el coste anual del tratamiento de infecciones resistentes a antibióticos solo en Estados Unidos puede ser tan alto como 30.000 millones de dólares.

20 La resistencia antimicrobiana se ha reconocido desde la introducción de la penicilina hace casi 50 años, cuando las infecciones resistentes a penicilina provocadas por *Stafilococcus aureus* aparecían rápidamente. Las cepas de *Stafilococcus aureus* resistentes a metilicina y otros antibióticos son endémicas en hospitales. La infección con cepas de *S. aureus* resistentes a metilicina (MRSA) puede estar aumentando también en escenarios no hospitalarios. Un número limitado de fármacos siguen siendo eficaces contra estas infecciones. Sin embargo, las cepas de *S. aureus* con susceptibilidad reducida a vancomicina han aparecido recientemente en Japón y Estados Unidos. Las cepas de tuberculosis resistente a múltiples fármacos (RMF-TB) han aparecido en la última década y suponen una amenaza particular para las personas infectadas con VIH. Las cepas resistentes a fármacos son tan contagiosas como las que son susceptibles a fármacos. Las enfermedades diarreicas provocan casi 3 millones de muertes al año - la mayoría en países desarrollados, donde están apareciendo cepas resistentes de bacterias altamente patógenas, tales como *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* y *Salmonella*.

30 Dados los problemas de escala asociados con las infecciones poco tratables provocadas por una variedad en aumento de agentes infecciosos resistentes, tales como las bacterias resistentes a antibióticos, hay una gran necesidad de tratamientos anti-microbianos mejorados. Las dos vías principales de investigación sobre dichos tratamientos son el desarrollo de nuevos compuestos antimicrobianos y el desarrollo de agentes que sirvan para invertir la resistencia mostrada por los patógenos. La presente invención se refiere a compuestos útiles para invertir la resistencia a fármaco y, de esta manera, mejorar el tratamiento terapéutico de las infecciones asociadas con patógenos resistentes.

40 Ciertos fármacos para el SNC tienen efectos beneficiosos sobre las infecciones, por sus propiedades antibióticas inherentes, o por su inversión de la resistencia a los antibióticos clásicos. El uso de miembros de la clase fenotiazina de fármacos para el SNC para inversión de la resistencia a múltiples fármacos (RMF) se conoce en la técnica (Ramu et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 1992, 30, 165). Entre las fenotiazinas, se ha informado de que la tioridazina es eficaz para invertir la resistencia a una diversidad de agentes neoplásicos en líneas celulares tumorales (Akiyama et al. JNC11986, 76, 839). Se ha sugerido que el mecanismo de acción de tioridazina en dichas líneas celulares implica la inhibición del flujo de escape del fármaco.

45 Adicionalmente, la tioridazina se ha sugerido como un agente antituberculosis potencial, basado en su capacidad para suprimir *Mycobacterium tuberculosis in vitro* (Ordway et al. Antimicrobial Agents Chemother. 2003, 47, 917). Las propiedades bactericidas y bacteriostáticas de tioridazina se han registrado en un gran número de cepas bacterianas (Radhakrishnan et al. Indian J. Exp. Biol. 1999, 37, 671).

50 La tioridazina neuroléptica (Melleril) es una fenotiazina racémica. Los enantiómeros de tioridazina se han resuelto y caracterizado bien (Patrick et al. Chirality 1991, 3, 208; GB 873,316; De Gaitani et al. Chirality 2003, 15, 479). Se ha demostrado que el metabolismo, que proporciona varios metabolitos activos de tioridazina, es estereoselectivo (Eap et al. J. Chromatog. B: Biomed. Appl. 1995, 669, 271; Svendsen et al. Psychiatry Research 1988, 23, 1). El uso del racemato de tioridazina para invertir la resistencia se ha desvelado, y un modo de acción potencial se ha analizado (Kristiansen, M., 5th European Congress on Chemoterapia and Infection, Rhodes, 2003).

El enantiómero de tioridazina dextrorrotatorio (*R*) se ha atribuido a la actividad relacionada con el SNC más potente que el racemato o enantiómero levorrotatorio. Estudios recientes han sugerido que la forma levorrotatoria (*S*) muestra selectividad por los receptores D<sub>1</sub>, mientras que el isómero dextrorrotatorio tiene alta afinidad por los receptores D<sub>2</sub> (Svendsen et al. Neurofarmacol. 1988,27, 1117-25).

5 Para la aplicación de fármacos activos para el SNC como antibacterianos, tales como aquellos que pertenecen a la clase de la fenotiazina, sería claramente beneficioso aplicar compuestos con una potencia relativamente baja, por ejemplo en los receptores de dopamina, pero con actividad antimicrobiana potente, por ejemplo mediada por interacciones con una bomba de escape bacteriano. Dichos compuestos serían superiores, puesto que podría esperarse que los efectos secundarios relacionados con las propiedades neuropsicofarmacodinámicas fueran menos pronunciados. De esta manera, una ventaja proporcionada por la presente invención es que se requieren menores dosis de los fármacos activos para el SNC de tipo antibacterianos de fenotiazina que las usadas actualmente, conduciendo a menores efectos secundarios.

10 De esta manera, un beneficio proporcionado por la presente invención es que una composición que comprende un compuesto de fenotiazina de la invención y un agente anti-microbiano, requiere menores dosis del agente anti-microbiano que las usadas actualmente cuando se intenta tratar infecciones. De esta manera, las infecciones actualmente resistentes e intratables usando un agente particular ahora resultan tratables usando el mismo agente. Adicionalmente, las infecciones que requerían altas dosis del agente anti-microbiano ahora solo necesitan dosis menores en el tratamiento de infecciones que muestran algo de resistencia.

### **Descripción de la invención**

20 Dado que la resistencia bacteriana a los antibióticos es endémica en todo el mundo, así como en hospitales en proporciones casi epidémicas, se han dedicado enormes esfuerzos en hacer frente a esta situación de crisis en la industria médica. Aparte de la crisis, se están desarrollando continuamente y promoviendo nuevos estudios sobre nuevos antibióticos. Los presentes inventores consideran la estrategia de desarrollar nuevos antibióticos que son casi fútiles y, en su lugar, han desarrollado un enfoque alternativo, como se desvela mediante la presente invención.

25 Como se usa en el presente documento, el término "agente antimicrobiano" pretende cubrir fármacos, compuestos químicos, u otras sustancias que suprimirán o ralentizarán el crecimiento de los microbios. Entre los agentes antimicrobianos en uso hoy en día están los fármacos antibacterianos, agentes antivirales, agentes antifúngicos, y fármacos antiparasitarios. Los ejemplos comunes de dichos agentes incluyen, por ejemplo, beta-lactamas (penicilinas y cefalosporinas), derivados semisintéticos de penicilina, análogos de ácido clavulánico, monobactams, carboxipenems, aminoglucósidos, glucopéptidos, lincomicinas, antibióticos macrólidos, polipéptidos, polienos, rifamicinas, tetraciclinas, tetraciclinas semisintéticas, y derivados de cloranfenicol.

30 Los ejemplos específicos de agentes antimicrobianos incluyen aciclovir, albendazol, ampicilina, amfotericina B, aztreonam, azitromicina, caspofungina, cefepima, ceftriaxona, cefotaxima, cloranfenicol, cidofovir, claritromicina, fluconazol, flucitosina, foscarnet, ganciclovir, imipenem, itraconazol, linezolid, meropenem, pentamidina, piperacilina-tazobactama, rifabutina, valganciclovir, vancomicina, penicilina, cefalosporina, griseofulvina, bacitracina, polimixina B, eritromicina, neomicina, estreptomina, tetraciclina, gentamicina, rifamicina, penicilina G, cefalotina, ampicilina, amoxicilina, clavamox, aztreonam, imipenem, estreptomina, gentamicina, clindamicina, polimixina, bacitracina, anfotericina, nistatina, rifampicina, oxacilina y doxiciclina.

40 Los términos "resistencia antimicrobiana" y "resistencia" se usan de forma intercambiable para describir una situación donde un microbio patógeno ha experimentado alguna clase de cambio que reduce o elimina la eficacia de los fármacos, compuestos químicos, u otros agentes para curar o prevenir infecciones.

45 El término "microbios" se usa con su significado común, es decir, para cubrir organismos patógenos tan pequeños que se requiere un microscopio para verlos. Los microbios se denominan también microorganismos, e incluyen bacterias, virus, hongos, y parásitos, de los cuales los dos primeros, especialmente las bacterias, son los más relevantes para los fines de la presente invención.

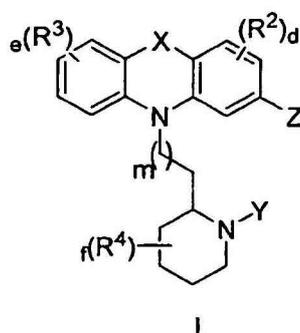
El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" debe entenderse que designa grupos alquilo lineales o ramificados que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentil isopentilo, hexilo, metilpentilo, y neopentilo.

50 El término "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" designa grupos alquilo cíclico que comprenden de 3 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, metilciclopropilo, dimetilciclobutilo, etilciclopropiletilo, y similares.

El término "arilo" pretende designar restos aromáticos carbocíclicos opcionalmente sustituidos, que pueden estar aislados o condensados, tales como fenilo y antrilo.

- El término "heteroarilo" debe entenderse que cubre restos aromáticos opcionalmente sustituidos que comprenden uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S. Los grupos heteroarilo pueden estar adicionalmente condensados a uno o más anillos de heteroarilo o arilo, de manera que incluyen sistemas anillo bicíclicos y policíclicos. Los grupos heteroarilo pueden estar conectados a través de un heteroátomo, o a través de un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos que comprenden el sexteto aromático, es decir, 6 electrones pi en el sistema de anillo, y aquellos sistemas bicíclicos que tienen 10 electrones pi. Los ejemplos típicos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, indolilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, pirazolilo, diazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, y similares.
- 5 "Arilalquilo" designa un grupo arilo conectado a través de una agrupación alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metileno, etileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, o hexametileno.
- "Heteroarilalquilo" designa análogamente un grupo heteroarilo conectado a través de una agrupación alquileo C<sub>1-4</sub>, tal como metileno, etileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, o hexametileno.
- 15 Los sustituyentes presentados como "CO-alquilo C<sub>1-6</sub>", "CO-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>", "COO-alquilo C<sub>1-6</sub>", "COO-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>", "CO-arilo", "CO-heteroarilo", "COO-arilo", "COO-heteroarilo", "arilalquil-CO", "heteroarilalquil-CO", "arilalquil-OOC" y "heteroarilalquil-OOC" deben entenderse como conectados a través de agrupaciones carbonilo (CO) o carboxi (COO) respectivamente, es decir, que designan apéndices cetona, éster o amida (cuando un grupo heteroarilo está conectado a través de un átomo de nitrógeno). Se deduce que estos grupos dan lugar a funcionalidades amida, urea o carbamato cuando cuelgan de un átomo de nitrógeno.
- 20 Los términos "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" pretenden cubrir grupos arilalquilo y heteroarilalquilo, respectivamente, que cuelgan, como sustituyentes, de un átomo de oxígeno.
- Los términos "ariloxi", "heteroariloxi", "arilamino", y "heteroarilamino" se usan con su significado normal, es decir, grupos aromáticos o heteroaromáticos conectadas, como sustituyentes, a través de un átomo de oxígeno o un grupo amino (NH), respectivamente.
- 25 "Halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose generalmente los dos primeros.
- El término "opcionalmente sustituido" se usa para incorporar la presencia opcional de uno o más sustituyentes que pueden seleccionarse entre hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, oxo, carboxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>carbonilo, formilo, arilo, ariloxi, arilamino, ariloxicarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; carbamoilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-alquil C<sub>1-6</sub>aminocarbonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquil C<sub>1-6</sub>aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoloxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>sulfinilo, alquil C<sub>1-6</sub>sulfoniloxi, nitro, sulfanilo, amino, amino-sulfonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-sulfonilo, dihalógeno-alquilo C<sub>1-4</sub>, trihalógeno-alquilo C<sub>1-4</sub>, y halógeno, donde aril y heteroarilo representan sustituyentes que pueden estar sustituidos 1-3 veces con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, ciano, amino o halógeno, y cualquier alquilo, alcoxi, y similares representan sustituyentes que pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carboxi, alquil C<sub>1-6</sub>carbonilamino, halógeno, alquil C<sub>1-6</sub>tio, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonil-amino, o guanidina.
- 30 Preferentemente, dichos sustituyentes opcionales se seleccionan entre hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxi, alquil C<sub>1-6</sub>carbonilo, formilo, amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-alquil C<sub>1-6</sub>aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>carbonilamino, guanidino, carbamido, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>sulfinilo, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonil-oxi, sulfanilo, amino, amino-sulfonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-sulfonilo o halógeno, donde cualquiera de alquilo, alcoxi y similares representan sustituyentes que pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carboxi, alquil C<sub>1-6</sub>carbonilamino, halógeno, alquil C<sub>1-6</sub>tio, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonil-amino, o guanidina. Los ejemplos especialmente preferidos son alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, sulfanilo, carboxi o halógeno, donde cualquiera de alquilo, alcoxi y similares representan sustituyentes que pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carboxi, alquil C<sub>1-6</sub>carbonilamino, halógeno, alquil C<sub>1-6</sub>tio, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonil-amino, o guanidina.
- 40 Los inventores han realizado estudios detallados con fenotiazinas, tales como tioridazina y sus enantiómeros, en un intento por definir las propiedades de estas sustancias en el contexto de invertir la resistencia a fármacos, más específicamente invertir la resistencia a agentes antimicrobianos, tales como fármacos antibacterianos. En ciertos entornos experimentales, la tioridazina racémica o enantiopura presentaba propiedades bacteriostáticas o bactericidas equipotentes cuando se da en solitario o en combinación con antibióticos tradicionales. Invariable y sorprendentemente, la tioridazina racémica o enantiopura actúa de una manera sinérgica para reducir la CIM del otro antibiótico. Aún más sorprendentemente, sin embargo, para ciertas cepas bacterianas y/o cuando se combinan
- 55

con fármacos antibióticos específicos, uno de los enantiómeros mostraba una actividad muy superior: el enantiómero levorrotatorio era mucho más eficaz para invertir la resistencia hacia eritromicina en cepas de *Streptococcus*. Incidentalmente, se había informado anteriormente de que el enantiómero levorrotatorio presentaba actividad farmacodinámica menos estimulante del SNC, por ejemplo un bloqueo más débil de los receptores D2 de dopamina, que el enantiómero dextrorrotatorio. Tomados juntos, estos hechos sugieren que la forma levorrotatoria de tioridazina debería ser claramente superior en el contexto de invertir la resistencia a fármacos, debido a que hay potencialmente menos efectos secundarios. Estos hallazgos sin precedentes proporcionan una nueva oportunidad para mejorar la terapia antimicrobiana, especialmente cuando los patógenos asociados con al menos algún grado de resistencia están implicados, lo que supone administrar tioridazina levorrotatoria, en combinación con uno o más agentes antimicrobianos. Las composiciones que comprenden dicha tioridazina no racémica, y que comprenden uno o más agentes antimicrobianos, pueden proporcionar fármacos muy eficaces para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo, infecciones bacterianas provocadas por bacteria que se ha demostrado que poseen, o puede sospecharse que son susceptibles de desarrollar, al menos algo de resistencia hacia uno o más agentes antibacterianos. Se desvela también una composición que comprende un agente antimicrobiano y un compuesto de fórmula I



en la que

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, NR<sup>1</sup>, Se, P, PO, SO y S;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en SR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>1</sup>R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, y POR<sup>5</sup>, PO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, PO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, y OPO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>; Y es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

m es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6;

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, CO-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, COO-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, CO-arilo, CO-heteroarilo, COO-arilo, COO-heteroarilo, arilalquil-CO, heteroarilalquil-CO, arilalquil-OOC y heteroarilalquil-OOC;

Cada R<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, arilamino, heteroarilamino, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi; d se selecciona entre 0, 1, 2, y 3;

Cada R<sup>3</sup> se selecciona, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, arilamino, heteroarilamino, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi; e se selecciona entre 0, 1, 2, 3, y 4;

Cada R<sup>4</sup> se selecciona, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi;

f se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8; y

R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I

y que comprende adicionalmente un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los presentes inventores han descubierto que proporcionando un compuesto de fórmula I en una composición que comprende un antimicrobiano permite que la composición comprenda menos que la concentración inhibitoria mínima del antimicrobiano drásticamente.

5 En un compuesto de fórmula I preferido, X es S. Típicamente, Z se selecciona entre el grupo que consiste en SR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, NHR<sup>5</sup> y OR<sup>5</sup>, más típicamente en el que Z se selecciona entre el grupo que consiste en SR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, aún más típicamente, Z es SR<sup>5</sup>. R<sup>5</sup> es típicamente un alquilo C<sub>1-6</sub>. Y es típicamente metilo,

m típicamente se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3, preferentemente 1, 2 y 3, más preferentemente 1 y 2, aún más preferentemente 1, d típicamente se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3, preferentemente 0, 1, y 2, más preferentemente 0 y 1, e típicamente se selecciona entre el grupo que  
10 consiste en 0, 1, 2 y 3, preferentemente 0, 1, y 2, más preferentemente 0 y 1, f se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, y 4, preferentemente 0, 1, y 2, más preferentemente 0 y 1.

A partir de los Ejemplos, puede verse que usando, por ejemplo 8 o 12 µg/ml de tioridazina daba como resultado una  
15 reducción drástica de la dosis del antibiótico para inhibir eficazmente la invasión bacteriana en un número de líneas celulares humanas ejemplares contra una plétora de cepas bacterianas.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I, tales como fenotiazinas, reducen la concentración inhibitoria de antimicrobianos varias veces. El derivado de fenotiazina es (-)-tioridazina y sales de la misma.

Como se ha indicado, se ha descubierto que fenotiazina y los derivados de la misma, tales como tioridazina, potencian en gran medida la actividad de muchas clases de antibacterianos, permitiendo que los antibacterianos se  
20 administren a dosis significativamente menores. La interpretación actual, pero sin quedar ligado a teoría alguna, es que la fenotiazina actúa impidiendo que los mecanismos de resistencia del fármaco de las líneas celulares bacterianas, de manera que las bacterias no resisten los antibacterianos. La fenotiazina y el antibacteriano actúan sinérgicamente aplacando las bacterias a los antibacterianos. Actúan juntos de una manera sinérgica como agentes bactericidas, suprimiendo eficazmente las bacterias a concentraciones de cada una de ellas drásticamente reduciendo las concentraciones o dosis requeridas por cualquiera de ellas para actuar como agentes bactericidas. Dado que la fenotiazina y el antibacteriano actualmente se entiende realmente que realizan diferentes funciones para proporcionar la reducción sinérgica de las dosis individuales combinadas para tener actividad bactericida (la fenotiazina aplaca la bacteria o inutiliza las bombas de escape y el otro realmente actúa como el agente bactericida), el efecto puede definirse más apropiadamente como una sinergia simbiótica. No obstante, se ha  
25 descubierto aún más sorprendentemente que el efecto es drásticamente más que aditivo. Por ejemplo, como puede verse a partir de los Ejemplos, la eritromicina tiene una CIM de 24 µg/ml contra una cepa bacteriana conocida. La fenotiazina tioridazina, que también tiene actividad bactericida, tiene una CIM de 16 µg/ml. Una combinación de 12 µg/ml de tioridazina en forma racémica permite el uso de menos de 8 µg/ml de eritromicina.

Este efecto sinérgico de reducir la concentración inhibitoria o eficaz de los antimicrobianos es más pronunciado con  
35 el isómero levorrotatorio de tioridazina, en comparación con el isómero racémico o dextrorrotatorio. En el mismo caso, con 12 µg/ml del isómero levorrotatorio de tioridazina, solo se requería 1 µg/ml de eritromicina. De esta manera, una realización de la invención es una composición que comprende eritromicina y el isómero levorrotatorio de tioridazina. La composición comprende como máximo un 20%, preferentemente como máximo un 10%, más preferentemente como máximo un 5%, aún más preferentemente como máximo un 2,5%, tal como, como máximo un 1% del epímero dextrorrotatorio de tioridazina, o una sal del mismo.  
40

En la invención, la composición comprende, por tanto, un agente antimicrobiano y la fórmula I es el enantiómero levorrotatorio de tioridazina, o una sal del mismo.

Una demostración aún más radical de la sinergia entre fenotiazinas y antimicrobianos, la CIM eficaz de oxacilina se redujo de más de 256 µg/ml (contra una cepa bacteriana común) a 1 µg/ml cuando se combinó con 8 µg/ml de la fenotiazina tioridazina.  
45

Como se ha indicado, en una realización preferida, el compuesto de fórmula I es tioridazina. La tioridazina puede administrarse por vía oral y puede estar en forma del clorhidrato o la base. La cantidad de tioridazina en una unidad de dosificación es típicamente menor que para la cantidad usada para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y menor que la CIM de tioridazina. El intervalo de dosificación normal para el tratamiento de los trastornos  
50 psiquiátricos es 150-600 mg al día de clorhidrato de tioridazina y administrado en unidades de dosificación de 10, 25, 50 o 100 mg de clorhidrato de tioridazina. De esta manera, en una realización preferida, la cantidad de (-)-tioridazina en una unidad de dosificación suministra menos de 150 mg de (-)-tioridazina por día. En realizaciones más preferidas, la composición de la invención comprende menos de 10 mg de (-)-tioridazina, tal como menos de 8 mg, de manera que comprende una cantidad de (-)-tioridazina o sales de la misma que hacen un total de menos de 5 mg, tal como menos de 4 mg, tal como menos de 2 mg, tal como menos de 1 mg, tal como menos de 0,5 mg, tal  
55

como menos de 0,25 mg de (-)-tioridazina, usada en combinación con un agente antimicrobiano. En una realización de la invención la composición se administra por vía oral, de manera que la composición de la invención que comprende (-)-tioridazina y un agente antimicrobiano se administra en forma de una solución oral, suspensión oral, comprimido o cápsula.

- 5 La composición que comprende (-)-tioridazina y un agente antimicrobiano típicamente está en forma de una solución oral, suspensión oral, comprimido o cápsula.

La composición de la invención comprende adicionalmente al menos un agente antimicrobiano, tal como un agente antibiótico. Dicho agente antimicrobiano puede seleccionarse, adecuadamente, entre beta-lactamas, derivados semisintéticos de penicilina, análogos de ácido clavulánico, monobactamas, carboxipenems, aminoglucósidos, glucopéptidos, lincomicinas, antibióticos macrólidos, polipéptidos, polienos, rifamicinas, tetraciclinas, tetraciclinas semisintéticas, y derivados de cloranfenicol. Los ejemplos específicos de dichos agentes los conocen bien los médicos que prescriben, o pueden seleccionarse mediante la ayuda de las farmacopeas pertinentes o listas similares. Por ejemplo, los antimicrobianos pertinentes típicos dentro del contexto de tratamiento de patógenos resistentes incluyen, aunque sin limitación, aciclovir, albendazol, ampicilina, amfotericina B, aztreonam, azitromicina, caspofungina, cefepima, ceftriaxona, cefotaxima, cloranfenicol, cidofovir, claritromicina, fluconazol, flucitosina, foscarnet, ganciclovir, imipenem, itraconazol, linezolid, meropenem, pentamidina, piperacilina-tazobactama, rifabutina, valganciclovir, vancomicina, penicilina, cefalosporina, griseofulvina, bacitracina, polimixina B, eritromicina, neomicina, estreptomina, tetraciclina, gentamicina, rifamicina, penicilina G, cefalotina, ampicilina, amoxicilina, clavamox, aztreonam, imipenem, estreptomina, gentamicina, clindamicina, polimixina, bacitracina, anfotericina, nistatina, rifampicina, oxacilina, y doxiciclina.

Debe entenderse que los compuestos definidos en el presente documento incluyen posible sales de los mismos, de los cuales sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente pertinentes para las aplicaciones terapéuticas. Las sales incluyen sales de adición de ácidos, que son particularmente preferidas, y sales básicas. Son ejemplos de sales de adición de ácidos sales clorhidrato, y sales de adición con ácidos orgánicos mono-, di-, o policarboxílicos, tales como fumarato, oxalato, tartrato, etc. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, generalmente, entre aquellas descritas en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Lippincott, Williams & Wilkins; ISBN: 0683306472,2000, o en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, editada por Swarbrick, J. & J. C. Boilan, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988, Sin embargo, los agentes formadores de sal generalmente preferidos para aplicación en la presente invención son ácidos orgánicos mono- o dicarboxílicos tales como ácido oxálico, fumárico, maleico, y similares.

El antibiótico se selecciona típicamente entre el grupo que consiste en beta-lactamas, derivados semisintéticos de penicilina, análogos de ácido clavulánico, monobactamas, carboxipenems, aminoglucósidos, glucopéptidos, lincomicinas, antibióticos macrólidos, polipéptidos, polienos, rifamicinas, tetraciclinas, tetraciclinas semisintéticas, y derivados de cloranfenicol. Como se ha indicado, la invención permite el uso de menores cantidades de antimicrobianos, tales como antibióticos, que funcionan también eficazmente como agentes bactericidas cuando se combinan con una fenotiazina. Típicamente, el antimicrobiano puede estar presente en una cantidad al menos un 10% menor que la dosis eficaz del antimicrobiano en ausencia de (-)-tioridazina. Más típicamente, el antimicrobiano está presente en una cantidad al menos un 10% menor que la dosis eficaz del antimicrobiano en ausencia de (-)-tioridazina.

40 Como se ha indicado, el efecto sinérgico es drástico y el antimicrobiano está presente, más típicamente, en una cantidad de al menos un 15% menor que la dosis eficaz del antimicrobiano en ausencia de (-)-tioridazina, tal como al menos un 20% menor, tal como al menos un 25% menor, tal como al menos un 30% menor, preferentemente al menos un 35% menor, tal como al menos un 40% menor, tal como al menos un 45%, tal como al menos un 50%.

Como sabe el especialista en la técnica, muchos tratamientos bactericidas requieren varias repeticiones de las unidades de dosificación a lo largo del día. De esta manera, como alternativa, en las composiciones de la invención, el microbio está presente en una cantidad tal que la dosis diaria del antimicrobiano es al menos un 10% menor que la dosis diaria eficaz del antimicrobiano en ausencia de (-)-tioridazina. Típicamente, el microbio está presente en una cantidad tal que la dosis diaria del antimicrobiano es al menos un 10% menor que la dosis diaria eficaz del antimicrobiano en ausencia de (-)-tioridazina. El antimicrobiano está presente, más típicamente, en una cantidad de al menos un 15% menor que la dosis eficaz del antimicrobiano en ausencia de (-)-tioridazina, tal como al menos un 20% menor, tal como al menos un 25% menor, tal como al menos un 30% menor, preferentemente al menos un 35% menor, tal como al menos un 40% menor, tal como al menos un 45%, tal como al menos un 50%.

En un aspecto de la invención, el régimen de dosificación normal del antibiótico puede reducirse hasta en un 10%; tal como hasta en un 20%; tal como hasta en un 30%; tal como hasta en un 40%; tal como hasta en un 50%; tal como hasta en un 55%. De esta manera, la dosificación de un antibiótico en la presente invención puede reducirse, de acuerdo con la dosis proporcionada por los valores de CIM ejemplificados en la presente invención.

En otro aspecto de la invención el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos puede reducirse drásticamente. Combinando el principio activo de los antibióticos con (-)-tioridazina, el efecto del antibiótico se aumenta hasta 10 veces, dando dos ventajas alternativas; los micro-organismos son hasta 10 veces más susceptibles, aumentando la eficacia de la terapia; como alternativa, la dosis terapéutica puede reducirse concurrentemente en un 90%, mientras mantiene el efecto terapéutico.

Tiene que haber consenso en el campo de que los valores de CIM pueden usarse para calcular la dosis pertinente del antibiótico. Hay una correlación general entre la CIM y la dosis prescrita; la dosis prescrita dará un nivel en plasma de 5 a 10 veces el valor de CIM, suponiendo que el micro-organismo tiene sensibilidad normal hacia el antibiótico. Como sabe el especialista en la técnica, la sensibilidad de un micro-organismo hacia un antibiótico puede expresarse como el valor de CIM (Concentración Inhibidora Mínima). La CIM se define como la menor concentración de un antibiótico que inhibirá el crecimiento (*in vitro*) de un organismo infeccioso. Los resultados se presentan en microgramos por ml, como en los Ejemplos. Si un antibiótico actúa como bactericida, el valor de CBM es la menor concentración que destruirá el microorganismo en cuestión, medida también en microgramos/ml. La CBM se define como la menor concentración de un agente antimicrobiano, necesaria para destruir el 99,9% del inóculo del organismo inicial.

La interpretación de los datos *in vitro* está basada en concentraciones en suero que pueden conseguirse, que pueden variar dependiendo de la dosis, vía de administración, grado de unión a proteína, sitio de infección, edad y peso del paciente, y otros factores. Como sabe el especialista, el valor de CIM es una herramienta útil para estimar las concentraciones en plasma necesarias del principio activo, así como la dosis pertinente dada al paciente. El lapso de tiempo en el que el micro-organismo se expone a una concentración del principio activo por encima del valor de CIM también es importante. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo son importantes para la dosificación necesaria. Una herramienta útil para estimar la dosis pertinente puede ser calcular el Área Bajo la Curva (ABC) durante 24 horas (mcg x h/ml), y relacionar este valor con la CIM;  $ABC_{24}/CIM=ABCI$ . La proporción ABCI debe ser, preferentemente, mayor de 125. Tener una ABCI > 125 asegurará un efecto antimicrobiano óptimo.

Como una regla general, a la dosis prescrita se le debe dar un nivel en plasma de 2 a 10 veces, tal como de 5 a 10 veces el valor de CIM, dado que el micro-organismo tiene una sensibilidad normal hacia el antibiótico. En micro-organismos que ya han desarrollado resistencia al antibiótico, esta cantidad es de 100 a 1000 veces el valor de CIM.

En una combinación de realizaciones preferidas, el agente antimicrobiano es un agente antibacteriano seleccionado entre el grupo que consiste en beta-lactamas, cefalosporinas y otras beta lactamas, cefems, penicilinas y derivados semisintéticos de penicilina, análogos de ácido clavulánico, monobactamas, carboxipenems, aminoglucósidos, glucopéptidos, lincomicinas, antibióticos macrólidos, polipéptidos, polienos, quinolonas, rifamicinas, tetraciclinas, tetraciclinas semisintéticas, antimicobacterianos, y derivados de cloranfenicol, y sales y ésteres de los mismos.

En una realización más típica, el agente antibacteriano se selecciona entre el grupo que consiste en beta-lactamas, derivados semisintéticos de penicilina, análogos de ácido clavulánico, monobactamas, carboxipenems, antibióticos macrólidos, glucopéptidos, tetraciclinas, tetraciclinas semisintéticas, y derivados de cloranfenicol, y sales y ésteres de los mismos. More típicamente, el agente antibacteriano se selecciona entre el grupo que consiste en beta-lactamas, derivados semisintéticos de penicilina, monobactamas, carboxipenems, antibióticos macrólidos y glucopéptidos, preferentemente derivados semisintéticos de penicilina, antibióticos macrólidos y glucopéptidos.

En una realización adecuada de la invención, el agente antibacteriano se selecciona entre el grupo que consiste en eritromicina, oxacilina, vancomicina, y sales y derivados de los mismos.

La eritromicina se administra convencionalmente en una dosis oral y cantidades de la base, sal o éster de la misma, expresado en términos de la base de 1-2 g, en 2 a 4 dosis divididas. Las unidades de dosificación en forma de dosificación oral convencionalmente comprenden una cantidad igual a 250 mg o 500 mg de la base. En una realización adecuada de la invención, la composición comprende (-)-tioridazina y una cantidad de base de eritromicina, sal o éster igual a 10-200 mg de la base de eritromicina, tal como 10-175 mg, tal como 10-150 mg, tal como 10-125 mg, tal como 10-100 mg. En una realización alternativa, la composición comprende (-)-tioridazina y una cantidad de base de eritromicina, sal o éster igual a 15-200 mg de la base de eritromicina, tal como 20-200 mg, tal como 50-200 mg, tal como 75-200 mg.

La oxacilina, cuando se administra por vía oral en forma de su sal sódica en una solución oral o cápsula, se administra típicamente en unidades de dosificación de 500 mg a 1 g cada 4 a 6 horas. En una realización adecuada de la invención, la composición comprende (-)-tioridazina y oxacilina, o sales de las mismas, en una cantidad igual o menor que 500 mg de oxacilina, tal como de 1-400 mg, tal como de 1-350 mg, tal como de 1-300 mg, tal como de 1-250 mg, tal como de 1-200 mg. En una realización alternativa y adecuada de la invención, la composición comprende (-)-tioridazina y una cantidad igual a 1-350 mg de oxacilina, tal como 5-350 mg, tal como 10-350 mg, tal

como 50-350 mg, tal como de 100-350 mg. En una realización alternativa adicional, la composición comprende (-)-tioridazina y una cantidad igual a 1-300 mg de oxacilina, tal como 5-300 mg, tal como 10-300 mg, tal como 50-300 mg, tal como de 100-300 mg.

5 La dosis normal de vancomicina es el equivalente a 500 mg de vancomicina cada 6 horas o 1 g cada 12 horas. En una realización adecuada de la invención, la composición comprende (-)-tioridazina y vancomicina, o sales de las mismas en una cantidad igual a menos de 500 mg de vancomicina, tal como de 1-400 mg, tal como de 1-350 mg, tal como de 1-300 mg, tal como de 1-250 mg, tal como de 1-200 mg. En una realización alternativa y adecuada de la invención, la composición comprende (-)-tioridazina y una cantidad igual a 1-350 mg de vancomicina, tal como 5-350 mg, tal como 10-350 mg, tal como 50-350 mg, tal como de 100-350 mg. En una realización alternativa  
10 adicional, la composición comprende (-)-tioridazina y una cantidad igual a 1-300 mg de vancomicina, tal como 5-300 mg, tal como 10-300 mg, tal como 50-300 mg, tal como de 100-300 mg.

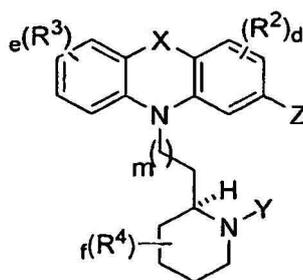
Las dosis anteriores son aquellas destinadas para pacientes adultos. Las unidades de dosificación destinadas a niños serían un 10-60% de las cantidades anteriores, aplicables a cada intervalo.

15 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una composición que comprende (-)-tioridazina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente con una infección microbiana. En una realización adecuada, el paciente está infectado con una bacteria que tiene al menos algo o algún grado de resistencia antibacteriana, comprendiendo la composición adicionalmente un antibiótico. La composición en este aspecto de la invención puede ser como se ha definido anteriormente.

20 Debido a cuestiones de formulación, en un aspecto de la invención, (-)-tioridazina y el agente antimicrobiano no se administran en una unidad de dosificación singular, sino que, en lugar de ello, cada una está en unidades de dosificación separadas. Las unidades de dosificación se administran preferentemente simultáneamente, aunque pueden administrarse de una manera no simultánea debido a la absorción diferencial en el estado en ayunas o habiendo comido del agente antimicrobiano y compuesto de fórmula I. Un aspecto de la invención define un kit que comprende una primera unidad de dosificación que comprende (-)-tioridazina y una unidad de dosificación adicional  
25 que comprende un agente antibacteriano. En el kit, el agente antibacteriano típicamente se selecciona entre el grupo que consiste en beta-lactamas, derivados semisintéticos de penicilina, análogos de ácido clavulánico, monobactamas, carboxipenems, aminoglucósidos, glucopéptidos, lincomicinas, antibióticos macrólidos, polipéptidos, polienos, rifamicinas, tetraciclinas, tetraciclinas semisintéticas, y derivados de cloranfenicol. En el kit, el compuesto de fórmula I es (-)-tioridazina y sales de la misma.

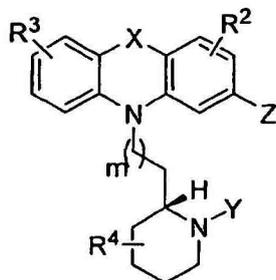
30 Un aspecto adicional de la invención se refiere al tratamiento profiláctico o curativo de una infección asociada con al menos un microbio o cepa microbiana que presenta, al menos, algún grado de resistencia antimicrobiana que comprende administrar a un sujeto una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5. En este aspecto de la invención, el procedimiento típicamente comprende al menos un agente antimicrobiano en una cantidad de dosificación al menos un 10% menor que la dosis unitaria eficaz de dicho antibacteriano. Más  
35 típicamente, el antimicrobiano está en una cantidad tal que la dosis diaria del antimicrobiano es al menos un 10% menor que la dosis diaria eficaz del antimicrobiano en ausencia de la (-)-tioridazina. Aún más típicamente, el antimicrobiano está en una cantidad tal que la dosis diaria del antimicrobiano es al menos un 15% menor que la dosis eficaz del antimicrobiano en ausencia de la (-)-tioridazina, tal como al menos un 20% menor, tal como al menos un 25% menor, tal como al menos un 30% menor, preferentemente al menos un 35% menor, tal como al  
40 menos un 40% menor, tal como al menos un 45%, tal como al menos un 50%.

Se desvela también una composición que comprende un antimicrobiano y un compuesto de fórmula IIA, sustancialmente libre de su efímero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable o vehículo.



IIA

Se desvela también una composición que comprende un agente antimicrobiano y un compuesto de fórmula IIB, sustancialmente libre de su epímero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.



IIB

- 5 Los compuestos de fórmulas genéricas IIA y IIB, que son estereoisómeros, pueden describirse mediante definiciones comunes de los grupos variables, en concreto:

X puede seleccionarse entre el grupo que comprende O, NR<sup>1</sup>, Se, P, PO, SO y S;

Z puede seleccionarse entre el grupo que comprende SR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>1</sup>R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>, y POR<sup>5</sup>, PO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, PO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, y OPO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>;

- 10 Y puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

m es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6;

R<sup>1</sup> puede seleccionarse entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, CO-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, COO-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, CO-arilo, CO-heteroarilo, COO-arilo, COO-heteroarilo, arilalquil-CO, heteroarilalquil-CO, arilalquil-OOC y heteroarilalquil-OOC;

- 15 Cada R<sup>2</sup> puede seleccionarse, independientemente, entre el grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, arilamino, heteroarilamino, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi; d se selecciona entre 0, 1, 2, y 3;

- 20 Cada R<sup>3</sup> puede seleccionarse, independientemente, entre el grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, S-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, arilamino, heteroarilamino, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi; e se selecciona entre 0, 1, 2, 3, y 4;

- 25 Cada R<sup>4</sup> puede seleccionarse, independientemente, entre el grupo que comprende alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi y heteroarilalquiloxi;

f se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8; y

R<sup>5</sup> puede seleccionarse entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo.

- 30 Los compuestos y composiciones desvelados preferidos son aquellos que comprenden compuestos de fórmulas generales I o II, en las que:

X se selecciona entre O, NR<sup>1</sup>, SO y S, especialmente entre NR<sup>1</sup> y S, y

Z se selecciona entre SR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>1</sup>R<sup>5</sup>, y OR<sup>5</sup>, especialmente entre SR<sup>5</sup>, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, y

- 35 Y es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como alquilo C<sub>1-3</sub>, siendo metilo el más preferido, y

m es 1, 2, o 3, tal como 1 o 2, siendo 1 el más preferido, y

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en la que hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, especialmente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> son los más preferidos, y

Cada R<sup>2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, o S-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, siendo alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, o O-alquilo C<sub>1-6</sub> especialmente adecuados, y

d es 0, 1, o 2, más preferentemente 0 o 1, tal como 0, y

Cada R<sup>3</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, S-alquilo C<sub>1-6</sub>, o S-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, siendo alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, o O-alquilo C<sub>1-6</sub> especialmente adecuado, y

e es 0, 1, 2, o 3, más preferentemente 0, 1, o 2, tal como 0 o 1, y

Cada R<sup>4</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, más preferentemente alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, o O-alquilo C<sub>1-6</sub>, siendo alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno especialmente adecuados, y

f es 0, 1, 2, 3, o 4, más preferentemente 0, 1, 2, o 3, típicamente 0, 1, o 2, tal como 0 o 1, y R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, adecuadamente alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, aún más preferentemente alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Se desvela también una composición que comprende un compuesto de fórmula IIA o IIB, y que comprende adicionalmente un agente seleccionado entre el grupo que consiste en agente anti-fúngico, un agente anti-viral, un agente anti-bacteriano, y un agente anti-parasitario.

Se desvelan también composiciones que comprenden compuestos enantiómicamente enriquecidos de fórmulas IIA o IIB. Aunque cualquier muestra ópticamente activa de un compuesto de fórmula IIA o IIB puede adaptarse a esta descripción, generalmente es adecuado que el compuesto sea sustancialmente de su epímero, como se define mediante las fórmulas. Más específicamente, dichas composiciones comprenden compuestos de fórmula IIA o IIB sustancialmente libres de la forma epimérica que surge debido al centro estereogénico localizado en la posición 2 del resto piperidina, y generalmente se prefiere que las composiciones estén constituidas por un compuesto de fórmula I o II que contiene, como máximo un 20%, preferentemente como máximo un 10%, más preferentemente como máximo un 5%, aún más preferentemente como máximo un 2,5%, tal como, como máximo menos del 1% de su epímero.

Una composición de la presente invención comprende (S)-tioridazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente antimicrobiano, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, esta composición puede definirse como que comprende predominantemente el enantiómero levorrotatorio de tioridazina. Más precisamente, esta composición preferentemente contiene, como máximo un 20%, preferentemente como máximo un 10%, más preferentemente como máximo un 5%, aún más preferentemente como máximo un 2,5%, tal como menos del 1% del enantiómero dextrorrotatorio.

Se desvela también el uso de un compuesto de fórmula IIA o IIB, como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un paciente diagnosticado con una infección asociada con al menos un microbio, que presenta al menos algún grado de resistencia antimicrobiana o que, de lo contrario, se considera potencialmente beneficioso a partir de dicho tratamiento.

Se desvela también el uso de un compuesto de fórmula IIA o IIB para la preparación de un medicamento para el infecciones resistentes al tratamiento antimicrobiano. Como se ha indicado, la infección resistente a un antimicrobiano es, preferentemente, una infección resistente a un anti-bacteriano.

La vía de administración de las composiciones como se definen en el presente documento puede ser cualquier vía adecuada que conduzca a una concentración en la sangre u otro tejido correspondiente a una concentración terapéutica. De esta manera, por ejemplo, las siguientes vías de administración pueden ser aplicables aunque la invención no está limitada a esto: la vía oral, la vía parenteral, la vía cutánea, la vía nasal, la vía rectal, la vía vaginal y la vía ocular. Debe quedar claro para un especialista en la técnica que la vía de administración depende de la afección particular en cuestión, y que una diversidad de excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles para preparar las composiciones de la invención.

Los compuestos como se definen en el presente documento pueden estar contenidos en cualquier cantidad apropiada en la composición farmacéutica y, generalmente, están contenidos en una cantidad de aproximadamente el 1-95% en peso del peso total de la composición. La composición puede presentarse en una dosificación, tal como una forma de dosificación unitaria, que es adecuada para la vía de administración oral, parenteral, rectal,

cutánea, nasal, vaginal y/u ocular. De esta manera, la composición puede estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles incluyendo hidrogeles, pastas, pomadas, cremas, emplastos, pociones, dispositivos de suministro, supositorios, enemas, inyectables, implantes, pulverizadores, aerosoles y en otra forma adecuada.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden formularse para liberar el compuesto activo sustancialmente inmediatamente tras la administración o en cualquier momento o periodo de tiempo sustancialmente predeterminado después de la administración. El último tipo de composiciones se conocen generalmente como formulaciones de liberación controlada.

10 En el presente contexto, la expresión "formulación de liberación controlada" abarca i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado, ii) formulaciones que después de un lapso de tiempo predeterminado crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado, iii) formulaciones que mantienen la acción del fármaco durante un periodo de tiempo predeterminado, manteniendo un nivel de fármaco eficaz, relativamente constante, en el cuerpo con una minimización concomitante de los efectos secundarios indeseables asociados con las fluctuaciones en el nivel en plasma de la sustancia farmacéutica activa (patrón cinético en diente de sierra), iv) formulaciones que intentan localizar la acción del fármaco, por ejemplo, por colocación espacial de una composición de liberación controlada adyacente a o en el tejido u órgano enfermo, v) formulaciones que intentan dirigir la acción del fármaco usando vehículos o derivados químicos para administrar el fármaco a un tipo celular diana particular.

20 Las formulaciones de liberación controlada pueden denotarse también formulaciones de "liberación sostenida", "liberación prolongada", "liberación programada", "liberación temporizada", "de velocidad controlada" y/o de "liberación dirigida".

25 Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada pueden presentarse en cualquier forma de dosificación adecuada, especialmente en formas de dosificación destinadas a administración oral, parenteral, cutánea, nasal, rectal, vaginal y/u ocular. Los ejemplos incluyen composiciones de comprimido o cápsula de una sola o múltiples unidades, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, liposomas, dispositivos de suministro, tales como los destinados a uso oral, parenteral, cutáneo, nasal, vaginal u ocular.

30 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal por día, tal como aproximadamente 5-500 mg por kg de peso corporal por día.

Para las composiciones adaptadas para uso rectal para evitar enfermedades, normalmente se prefiere una cantidad algo mayor del compuesto, es decir, de aproximadamente 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por día.

35 Para administración parenteral, es conveniente una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día. Para administración intravenosa es conveniente una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal por día administrado durante 1 día a 3 meses. Para administración intraarticular normalmente es preferible una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal por día. Para administración parenteral en general, puede emplearse una solución en un medio acuoso del 0,5-2% o mayor de los ingredientes activos.

40 Para administración tópica sobre la piel, normalmente es preferible una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 g, administrada 1-10 veces al día durante 1 semana a 12 meses.

45 Los compuestos I, IIA y IIB, como se ha desvelado, pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica anterior. La preparación de los compuestos en una forma ópticamente activa puede conseguirse también por procedimientos conocidos. Las citas pertinentes son Patrick et al. Chirality 1991, 3, 208, documento GB 873.316, Bourquin et al. Helv. Chim. Acta 1958, 41, 1072. Generalmente, la síntesis de compuestos de fórmula I y II puede conseguirse por alquilación de un derivado de fenotiazina apropiadamente sustituido, con un derivado de alquileo enantioméricamente enriquecido, que posee el resto 2-piperidinilo en un extremo y un nucleóforo adecuado, tal como un halógeno, en el otro.

Los siguientes ejemplos no forman parte de la invención como se reivindica.

## Ejemplos

### 50 Ejemplo 1

Actividad *in vitro* de derivados de fenotiazina en *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*

La actividad antimicrobiana de los derivados de fenotiazina tioridazina y proclorperazina se ha evaluado con 11

cepas de *Enterococcus faecalis* y 9 cepas de *Enterococcus faecium*, originarias de infecciones humanas y flora fecal animal.

Los presentes inventores descubrieron que todas las cepas de *E. faecalis* y *E. faecium*, independientemente de su susceptibilidad a los antibióticos usados comúnmente, eran inhibidas por tioridazina a una concentración de 16 - 32  $\mu\text{g/ml}$  y por proclorperazina a una concentración de 32 - 64  $\mu\text{g/ml}$ . Las combinaciones de los antibióticos vancomicina o ampicilina y tioridazina y proclorperazina a concentraciones sub-inhedoras, hacía a las bacterias resistentes a vancomicina o ampicilina sensibles a cada uno de los antibióticos. Verapamil y reserpina, inhibidores de resistencia a múltiples fármacos mediada por P-glucoproteína, no reducían la resistencia. Los resultados indican la modificación de resistencia en enterococos inducida por los derivados de fenotiazina no relacionados con la resistencia a múltiples fármacos mediada por P-glucoproteína.

El objetivo del presente ejemplo es demostrar el efecto combinado de antibióticos y modificadores de resistencia (diferentes derivados de fenotiazina) sobre aislados humanos de cepas de *E. faecalis* y establecer qué combinación de antibiótico/agente antimicrobiano podría realizar la modificación de resistencia sobre las muestras bacterianas. Como los enterococos poseen bombas de escape de resistencia a múltiples fármacos (ABC), los presentes inventores demostraron la posibilidad de intercambiar el efecto observado, utilizando los inhibidores de la bomba de escape conocidos, verapamil y reserpina.

#### MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

Los reactivos se adquirieron de proveedores acreditados y convencionales.

##### Cepas bacterianas

Las cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* eran aislados clínicos obtenidos de Sonderborg, Odense y Statens Serum Institut (SSI), Copenhague, Dinamarca. De acuerdo con el perfil de resistencia a vancomicina, las cepas ensayadas eran enterococos VanA o VanB-positivos, sensibles a vancomicina. La determinación de la resistencia se realizó de acuerdo con el Comité Nacional para Normas Clínicas de Laboratorio (NCCLS) y las directrices nacionales (SSI).

##### Cepas animales

Las cepas animales se aislaron de las heces de cerdos y pollos en Bélgica y Dinamarca, y fueron donadas por el Centro de Investigación Veterinaria y Agroquímica (VAR), Bruselas, Bélgica y el Laboratorio de Veterinaria Danés, Copenhague, Dinamarca.

##### Medios de cultivo

El agar oxoid Iso-Sensitest se adquirió en Oxoid, y se ajustó a pH 7,3. El caldo Tryptic Soy se adquirió en Fluka, Buchs, Suiza y se ajustó a pH 7,3.

##### Determinaciones de CIM

La concentración inhibidora mínima (CIM) de cada antibiótico contra diversas cepas empleadas en este estudio se determinó mediante el sistema de ensayo E (Sanchez et al. 1992) y técnicas de microdilución en forma de "tablero de damas" (Eliopoulos & Moellering 1991).

Las CIM para las sustancias de ensayo tioridazina y proclorperazina se determinaron por dilución en agar (Ericsson & Sherris 1971) y también con una técnica de microdilución. La tioridazina y proclorperazina se añadieron a las placas a concentraciones de 0,5 - 256  $\mu\text{g/ml}$  para identificar las MIC para las sustancias de ensayo.

Las combinaciones de las concentraciones sub-inhedoras de sustancias de ensayo (4-12  $\mu\text{g/ml}$ ) y concentraciones normalizadas de vancomicina y ampicilina (1-64  $\mu\text{g/ml}$ ) se añadieron a las placas para investigar la influencia de las sustancias de ensayo sobre los valores de CIM contra cepas bacterianas susceptibles y resistentes. Las mediciones de CIM se realizaron tres veces. Todos los ensayos se realizaron a pH 7,3 para crear circunstancias de crecimiento óptimas. La interacción de cada antibiótico con las sustancias de ensayo tioridazina y proclorperazina y los inhibidores de escape verapamil y reserpina se determinó mediante el procedimiento de "tablero de damas" e interpretación de la sinergia, efectos aditivos o de interferencia obtenidos como se prescribe.

#### 45 RESULTADOS

La sensibilidad de las cepas de enterococos a cualquiera de ampicilina o vancomicina mediante el ensayo E se presenta en la Tabla 1. La interpretación de susceptibilidad/resistencia clínica también se presenta. La sensibilidad de las cepas a tioridazina y proclorperazina se presenta en la Tabla 2. Comparando estos datos con los de la Tabla 1 se sugiere que la sensibilidad a estos agentes es más consistente que para los antibióticos. El procedimiento de "tablero de damas" muestra la interacción de dos agentes distintos, cada uno a concentraciones por debajo de su

5 CIM y la actividad resultante sobre una cepa bacteriana dada. Por consiguiente, como se muestra en la Tabla 3, combinaciones variadas de ampicilina o vancomicina con tioridazina o proclorperazina contra la mayoría de las cepas aisladas de seres humanos, con dos excepciones, inhibían el crecimiento de las cepas ensayadas con concentraciones de cualquier agente bastante por debajo de sus CIM. Este efecto inhibitorio era mínimo (aditivo) o se expresaba de forma significativa (sinérgico). Las combinaciones de ampicilina y proclorperazina contra la cepa A, así como vancomicina y tioridazina contra la cepa B, no produjeron un efecto adicional, y éstas eran las dos excepciones indicadas. La comparación de los datos de la Tabla 3 con los de la Tabla 1 o 2 no produjo ninguna correlación entre el grado de interacción y la sensibilidad de la cepa al antibiótico o la fenotiazina. Las combinaciones de los antibióticos ensayados con cualquiera de reserpina o verapamil no mostró ninguna influencia sobre los valores de CIM, dando como resultado, de esta manera, que no hubiera una mejora adicional del efecto de cada combinación.

ANÁLISIS

15 El presente experimento muestra que los derivados de fenotiazina, especialmente tioridazina, tienen un efecto antimicrobiano contra las cepas *E. faecalis* y *E. faecium* investigadas, independientemente de los patrones de resistencia preexistentes o el origen (humano, veterinario). Esto se demostró también para *S. aureus* y los compuestos clorpromazina y tioridazina (Kaatz et al. 2003).

20 Adicionalmente, puede demostrarse que las CIM de la  $\beta$ -lactama ampicilina, así como de vancomicina, pueden reducirse cuando se combinan con las sustancias de ensayo a concentraciones sub-inhedoras. La reducción de CIM se observó tanto con el procedimiento de dilución de agar como con el procedimiento de microdilución. Se consiguieron resultados significativos realizando estos diferentes procedimientos y demostraron sinergia entre los antibióticos y no antibióticos usados. De acuerdo con el efecto sinérgico observado de los antibióticos y no antibióticos, se han analizado diferentes aspectos de esta interacción:

25 Puesto que verapamil y reserpina no influyen en la CIM de los antibióticos, puede suponerse que el escape de RMF mediado por P-glucoproteínas no es el mecanismo de resistencia influido por nuestros compuestos de ensayo. Puesto que la actividad del no antibiótico es independiente del patrón de resistencia preexistente, las dianas de los antibióticos y no antibióticos investigados son probablemente diferentes. Las fenotiazinas reducen el nivel de resistencia a beta-lactama tanto en estafilococos como en enterococos.

Tabla 1.

Se presentan los patrones de resistencia de cepas de enterococos a cualquiera de ampicilina o vancomicina mediante el ensayo E. Se presenta también la interpretación de la susceptibilidad/resistencia clínica a partir de estos datos.				
Cepas de <i>E. faecalis</i> humanas	CIM de ampicilina (mg/l)	Interpretación	CIM de vancomicina (mg/l)	Interpretación
A	0,5	S	48 (Van B)	R
B	0,5	S	4 (Van B)	R
C	1 S		32 (Van B)	R
D	1 S		> 256 (VanA)	R
E	32	R	2	S
Cepas de <i>E. faecium</i> humanas				
87156	48	R	2	S
773047, 91185	48	R	3	S
76366	>256	R	3	S
79765	24	R	3	S

ES 2 377 016 T3

(continuación)

Se presentan los patrones de resistencia de cepas de enterococos a cualquiera de ampicilina o vancomicina mediante el ensayo E. Se presenta también la interpretación de la susceptibilidad/resistencia clínica a partir de estos datos.				
Cepas de <i>E. faecalis</i> veterinarias	CIM de ampicilina (mg/l)	Interpretación	CIM de vancomicina (mg/l)	Interpretación
VT16, VT22, DR 2891	1	S	6	R
VT37	1 S		4	R
VT71	2	S	4	R
DR2698	1	S	2	S
Cepas de <i>E. faecium</i> veterinarias				
30651	8	R	1,5	S
30656, 30665	6	R	1,5	S
30658	4	R	1,5	S
Leyenda: 1. CIM: <u>C</u> oncentración <u>I</u> nhibidora <u>M</u> ínima, definida en miligramos por litro (mg/l) 2. Estado de sensibilidad: S: sensible R: resistente				

Tabla 2.

Se presenta la sensibilidad de las cepas de enterococos a los modificadores de resistencia usados tioridazina (THIO) y proclorperazina (PCP), determinada por dilución de agar.		
Cepas de <i>E. faecalis</i> humanas	CIM de THIO (mg/l)	CIM de PCP (mg/l)
A, B, C, D, E	16	64
Cepas de <i>E. faecium</i> humanas		
73047	16	32
76366, 79765, 87156, 91185	16	64
Cepas de <i>E. faecalis</i> veterinarias		
VT 16, VT 22, VT 37, VT 71 DR 2698, DR 2891	16	32
Cepas de <i>E. faecium</i> veterinarias		
30651, 30656, 30665,	16	64
30658	16	32
Leyenda: 1. CIM: <u>C</u> oncentración <u>I</u> nhibidora <u>M</u> ínima, definida en miligramos por litro (mg/l) 2. Fenotiazinas: THIO: Tioridazina y PCP: Proclorperazina		

ES 2 377 016 T3

Tabla 3.

Se presenta la presentación de valores de CIM y se resume la interpretación del modo de actividad observado para *Enterococcus faecalis* humana en la microdilución de "tablero de damas".

Cepa	Antibiótico (CIM (µg/ml) (32)	Modificador Resistencia (CIM: (CIM µg/ml)	Combinación de fármacos (µg/ml)	Modo de actividad E
A	AMP (32)	THIO (32)	AMP(1) + THIO(16) AMP + THIO (16)	Aditivo suma Aditivo suma
		PCP (32)	AMP (32) + PCP (0,25) -	
	VAN (192)	THIO (32)	VAN (6) + THIO (8)	Sinergia
		PCP (32)	VAN (48) + PCP (16)	Aditivo suma
B	AMP (2)	THIO (32)	AMP (0,5) + THIO (8)	Sinergia
		PCP (64)	AMP (0,5) +PCP (16)	Sinergia
	VAN (4)	THIO (32)	VAN (2) + THIO (32)	
		PCP (64)	VAN (1) + PCP (16)	Aditivo suma
C	AMP (16)	THIO (32)	AMP (4) + THIO (4)	Sinergia
		PCP (32)	AMP (8) + PCP (0,5)	Aditivo suma
	VAN (128)	THIO (32)	VAN (64) + THIO (4)	Aditivo suma
		PCP (32)	VAN (64) + PCP (8)	Aditivo suma
D	AMP(1)	THIO (32)	AMP (0,25) + THIO (4)	Sinergia
		PCP (32)	AMP (0,25) + PCP (8)	Sinergia
	VAN (500)	THIO (32)	VAN (32) + THIO (8)	Sinergia
		PCP (32)	VAN (32) + PCP (8)	Sinergia

(continuación)

Se presenta la presentación de valores de CIM y se resume la interpretación del modo de actividad observado para *Enterococcus faecalis* humana en la microdilución de "tablero de damas".

Cepa	Antibiótico (CIM (µg/ml) (32)	Modificador Resistancem (CIM: (CIM µg/ml)	Combinación de fármacos (µg/ml)	Modo de actividad E
E	AMP (128)	THIO (32)	AMP (16) + THIO (8)	Sinergia
		PCP (32)	AMP (64) + PCP (16) VAN	Aditivo suma
	VAN (2)	THIO (32)	(1) + THIO (2)	Aditivo suma
		PCP (32)	VAN (0,5) + PCP (8)	Sinergia

Leyenda: 1. Antibióticos: AMP: Ampicilina y VAN: Vancomicina  
2. Fenotiazinas: THIO: Tioridazinas y PCP: Proclorperazina

**Referencias**

GB 873.316

5 Akiyama et al. JNCI 1986, 76, 839

De Gaitani et al. Chirality 2003, 15, 479

Eap et al. J. Chromatog. B: Biomed. Appl. 1995, 669, 271

Kaatz G. W., V. V. Mougdal, S. M. Seo, y J. E. Kristiansen, Phnotiazines and Thioantenes inhibit Multidrug Efflux Pump activity in *Stafilococcus aureus*. Antimicrob. Agents. Chemother. 2003, 47, 719-726.

10 Kristiansen, M., 5th European Congress on Chemotherapy and Infection, Rhodes, 2003

Ordway et al. Antimicrobial Agents Chemother. 2003, 47, 917 Patrick et al. Chirality 1991, 3, 208

Radhakrishnan et al. Indian J. Exp. Biol. 1999, 37, 671

Ramu et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 1992, 30, 165

Svensden et al. Psychiatry Research 1988, 23, 1

15 Svensden et al. Neurofarmacol. 1988, 27, 1117-25

Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Lippincott, Williams & Wilkins; ISBN: 0683306472, 2000

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, editada por Swarbrick, J. & J. C. Boilan, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988

20

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una composición que comprende un agente antimicrobiano y el enantiómero levorrotatorio de tioridazina, o una sal del mismo.
- 5 2.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente antimicrobiano es un agente antibacteriano.
- 10 3.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el agente antimicrobiano es un antibiótico seleccionado entre el grupo que consiste en beta-lactamas, derivados semisintéticos de penicilina, análogos de ácido clavulánico, monobactamas, carboxipenems, aminoglucósidos, glucopéptidos, lincomicinas, antibióticos macrólidos, polipéptidos, polienos, rifamicinas, tetraciclinas, tetraciclinas semisintéticas, y derivados de cloranfenicol.
- 4.- Un kit que comprende una primera unidad de dosificación que comprende el enantiómero levorrotatorio de tioridazina y una unidad de dosificación adicional que comprende un agente antibacteriano.
- 15 5.- El kit de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el agente antibacteriano se selecciona entre beta-lactamas, derivados semisintéticos de penicilina, análogos de ácido clavulánico, monobactamas, carboxipenems, aminoglucósidos, glucopéptidos, lincomicinas, antibióticos macrólidos, polipéptidos, polienos, rifamicinas, tetraciclinas, tetraciclinas semisintéticas, y derivados de cloranfenicol.