

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 288**

51 Int. Cl.:

**C07D 255/02** (2006.01)

**C07D 259/00** (2006.01)

**A61K 31/395** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2009 E 09719584 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 2274290**

54 Título: **Derivados de guanidina cíclicos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**13.03.2008 US 36165 P**

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

**20.02.2013**

73 Titular/es:

**UNIVERSITA DEGLI STUDI DI SIENA (100.0%)  
Via Banchi di Sotto, 55  
53100 Siena, IT**

72 Inventor/es:

**BOTTA, MAURIZIO;  
RAFFI, FRANCESCO y  
VISCA, PAOLO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 396 288 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 guanidina cíclicos y usos de los mismos

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a derivados de guanidina cíclicos y a usos de los mismos, a composiciones farmacéuticas para ser usadas como agentes antifúngicos, en particular contra especies de *Candida*.

**Antecedentes de la invención**

10 El patógeno humano oportunista *Candida albicans* y otras especies no *albicans* han adquirido una importancia clínica considerable como agentes infecciosos en pacientes inmunocomprometidos, siendo causas importantes de morbilidad y mortalidad. El tratamiento recomendado se basa en fluconazol, voriconazol y caspofungina. De hecho, también muchos de los nuevos posibles agentes antifúngicos que se pueden encontrar en la literatura poseen un núcleo azol.

15 La importancia de las especies patógenas de *Candida* se debe no sólo a la gravedad de las infecciones, sino también a su capacidad para desarrollar resistencia contra diversos agentes antifúngicos. De hecho, el uso generalizado y prolongado de los azoles ha conducido al rápido desarrollo de resistencia a múltiples fármacos, lo que supone un obstáculo importante en el tratamiento antifúngico. Muchos de los medicamentos disponibles en la actualidad se han vuelto ineficaces contra hongos nuevos o que han reaparecido debido al rápido desarrollo de la resistencia. Estos problemas han dado lugar a la necesidad de desarrollar nuevos agentes antifúngicos eficaces. En consecuencia, en los últimos años, se han descrito nuevas clases estructurales de agentes antifúngicos, entre las cuales, los derivados de guanidina han demostrado tener una actividad inhibidora muy interesante. Como ejemplo, 20 guazatina (una mezcla de guanidinas y poliaminas utilizadas en la agricultura como fungicida) se clasificó como un agente antifúngico moderadamente peligroso, mientras que los resultados de estudios en animales in vivo demostraron un alto potencial como agentes antifúngicos para la guazatina y compuestos relacionados. Los autores han comunicado recientemente que los componentes de guazatina son capaces de actuar contra *Candida albicans* y especies no *albicans*.

**Sumario de la invención**

25 La presente invención se refiere a derivados guanilados cíclicos novedosos de diferentes poliaminas. A partir de los resultados obtenidos con los componentes de guazatina, se han sintetizado nuevos derivados de guanidina cíclicos de diferentes poliaminas y se ha llevado a cabo su evaluación biológica frente a 8 aislados clínicos y 3 especies de referencia de *Candida* (*C. albicans* ATCC 60193, *C. krusei* ATCC 14243, *C. parapsilosis* ATCC 34136). Los nuevos compuestos objeto de la invención poseen una excelente actividad antifúngica y

1. son muy activos frente a diferentes especies de *Candida*;
2. tienen una baja toxicidad
3. son activos también frente a cepas de *Candida* resistentes a los fármacos.

35 Los compuestos de la invención se divulgan en las reivindicaciones adjuntas. Dicha divulgación se pretende que sea parte de la descripción.

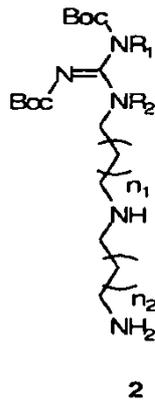
Es otro objeto adicional de la invención cualquiera de los compuestos como se divulgan en las reivindicaciones 1 y 2 para su uso como un medicamento.

40 Es otro objeto adicional de la invención cualquiera de los compuestos como se divulgan en las reivindicaciones 1 y 2 para su uso como un agente anti-infeccioso, preferiblemente como agente antifúngico, más preferiblemente como agente antifúngico contra especies de *Candida*, incluso más preferiblemente en el que las especies de *Candida* pertenecen al grupo de *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*.

45 Es otro objeto adicional de la invención una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, o una mezcla de cualquiera de ellos y los excipientes y diluyentes adecuados. El experto en la materia deberá seleccionar excipientes y diluyentes adecuados de acuerdo con la forma de administración (tópica, oral, parenteral, etc.) En una realización preferida, la composición comprende además al menos otro compuesto con actividad antifúngica.

Es objetivo adicional de la invención divulgar un procedimiento para la preparación de un compuesto como se divulga en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que comprende las etapas siguientes:

- a) hacer reaccionar una amina adecuada R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub> con una S-metilisotiurea adecuada en un disolvente adecuado para obtener el compuesto 2

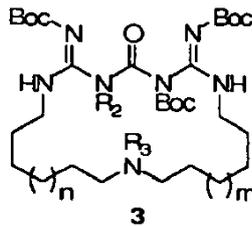


en el que

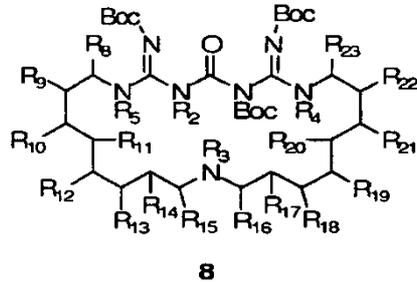
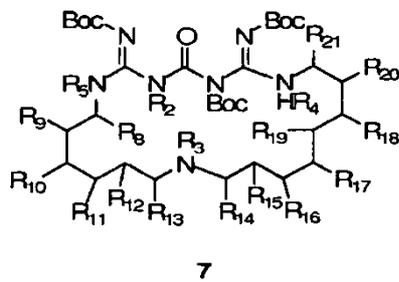
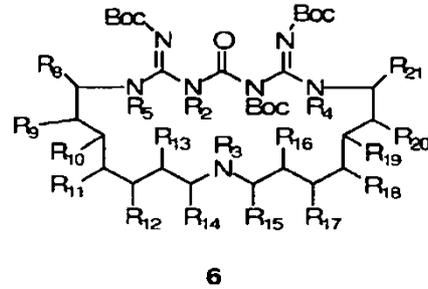
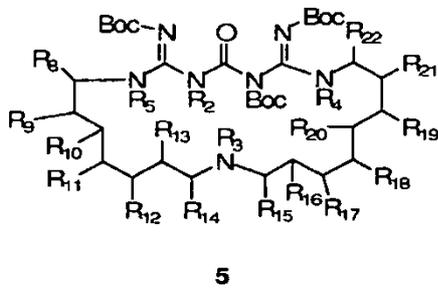
$n_1$  y  $n_2$  son 4 ó 6,  $n_2$  puede ser  $n_1$  o  $n_2$  puede ser diferente de  $n_1$ ;  
 $R_1 =$  H, propargilo, ciclopropilmetilo, metilo o etilo;  
 $R_2 =$  H, propargilo, ciclopropilmetilo metilo, o etilo;

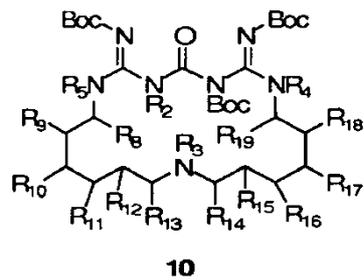
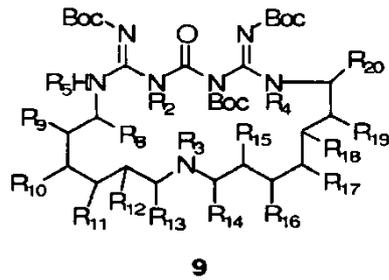
5

b) extraer y/o purificar el compuesto **2** como el obtenido en a);  
 c) permitir que el compuesto **2** reaccione con una N,N'-bis-(terc-butoxicarbonil)-N-(alquil)-S-metilisotiurea apropiada en condiciones adecuadas para obtener el compuesto **3** o **5-10** mostrados a continuación:



10

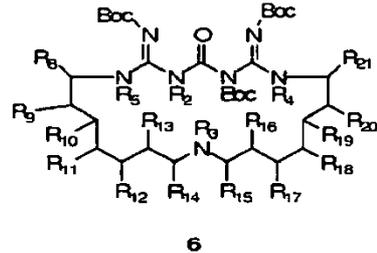
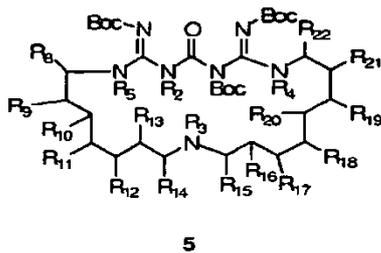
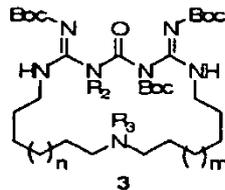




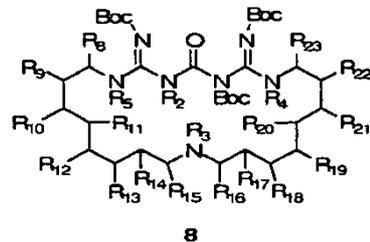
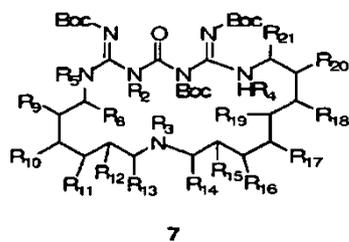
en los que

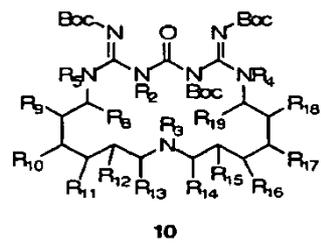
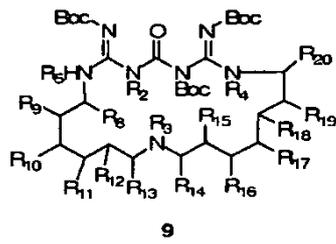
- 5  $R_2 = H, \text{ propargilo, ciclopropilmetilo, } \gamma\text{-metilalilo, } \beta\text{-metilalilo, } \gamma,\gamma\text{-dimetilalilo, metilo o etilo;}$   
 $R_3 = H, \text{ metilo, etilo o bencilo;}$   
 $R_4\text{-}R_{23} = H, \text{ metilo o etilo; } R_4\text{-}R_{23} \text{ pueden ser iguales o diferentes;}$
- d) purificar los compuestos **3, 5-10** como en la etapa c);  
 e) permitir que los compuestos **3, 5-10** reaccionen en condiciones adecuadas para la obtención del compuesto según la reivindicación 1 a 18;  
 10 f) extraer y/o purificar los compuestos tal como se obtienen en la etapa e).

Es otro objetivo adicional de la invención divulgar un producto intermedio de cualquiera de las fórmulas **3, 5-10**:



15

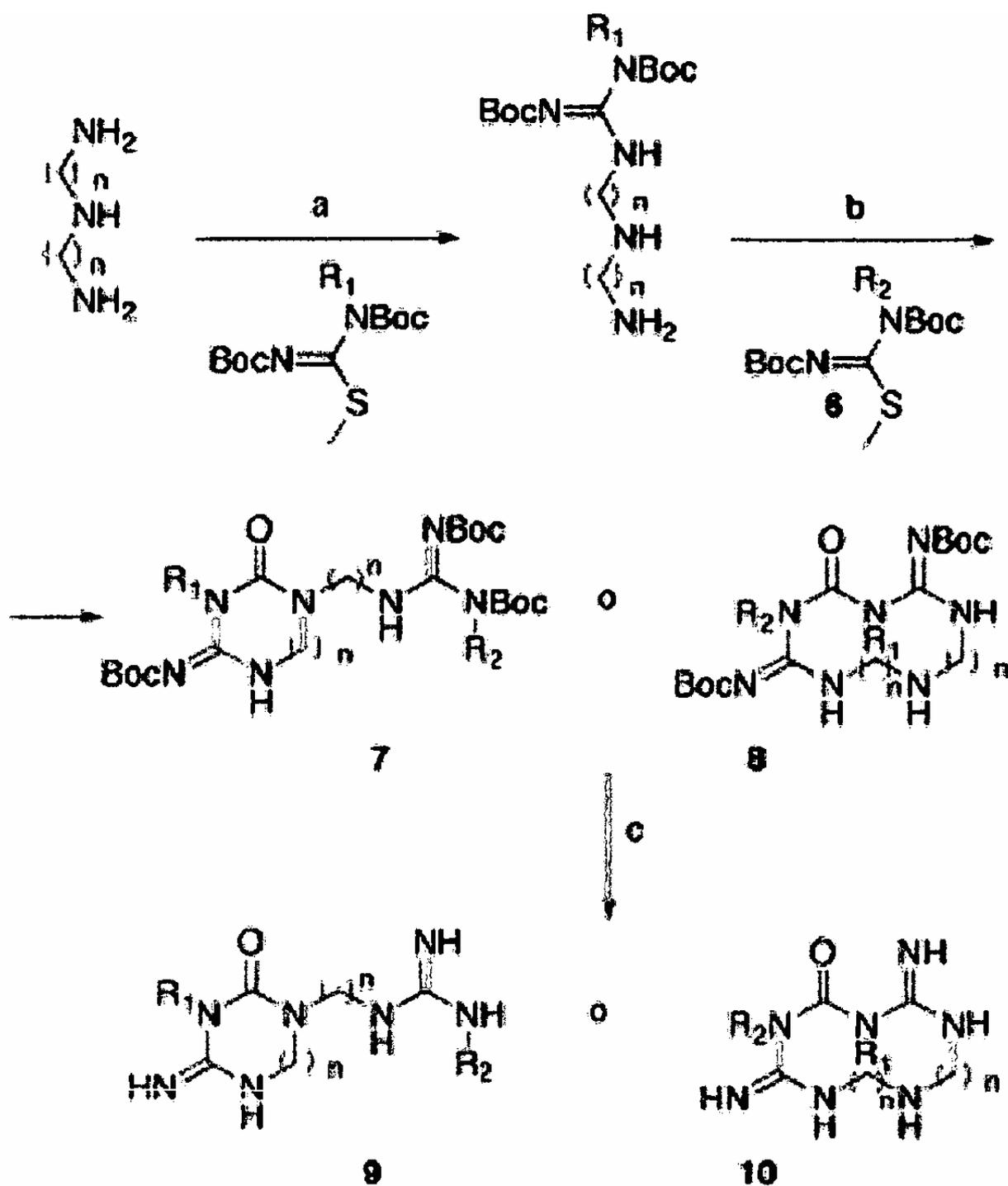




**Descripción detallada de la invención**

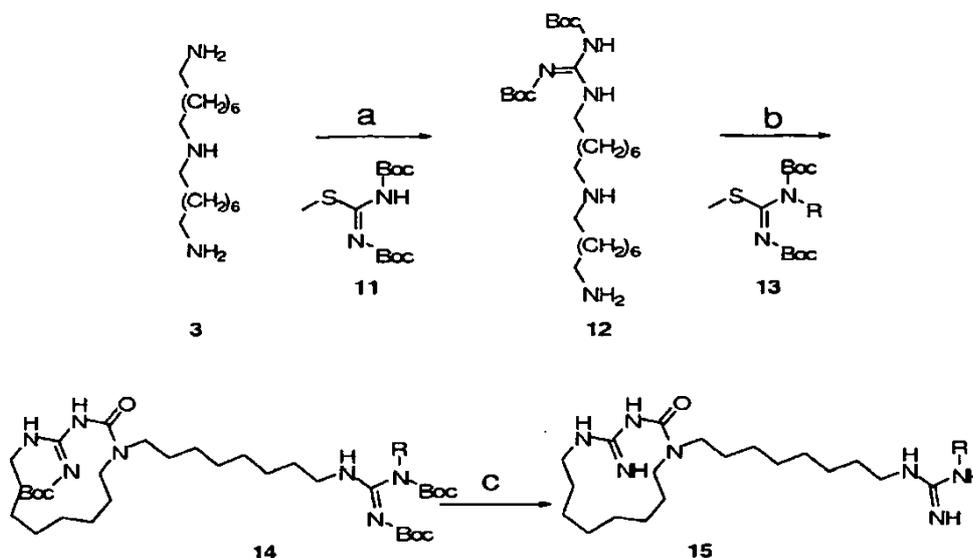
**Química**

Los compuestos descritos en esta invención pueden sintetizarse como se describe a continuación:



a) THF:MeOH (5:3), 50 °C; b) THF 60 °C; c) TFA 10 %,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, 24 h, ta.  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$ , propargilo, ciclopropilmetilo, bencilo, but-2-enilo, isobutenilo, prenilo,  $n = 4-8$ .

## Ejemplos de los procedimientos de síntesis:

**Ejemplo 1: Preparación de 1-amino-17-[N<sup>2</sup>,N<sup>3</sup>-bis(terc-butoxicarbonil)guanidino]-9-azaheptadecano (12)**

5 A una solución agitada de 1,17-diamino-9-azaheptadecano **3** (4,9 g, 15,06 mmol) en THF/CH<sub>3</sub>OH 5/3 (80 ml) a 50 °C, se añadió gota a gota una solución de *N,N'*-bis(terc-butoxicarbonil)-*S*-metilisotiurea (1,456 g, 5,02 mmol) en THF (25 ml) durante 1 h. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (6 % de metanol, 4 % de trietilamina, 90 % acetato de etilo), proporcionando **12** como un aceite amarillo pálido, 3,51 g (70 %).

**Ejemplo de referencia 2: Procedimiento general para la preparación de 14.**

A una solución agitada de **12** (1,5 mmol) en THF (15 ml) a 60 °C, se añadió gota a gota una solución de la *N,N'*-bis(terc-butoxicarbonil)-*N*-(alquil)-*S*-metilisotiurea apropiada (1 mmol) en THF (5 ml). Las mezclas de reacción se agitaron a 60 °C durante 16 h, se enfriaron a ta y se concentraron a presión reducida. Las mezclas brutas se purificaron por cromatografía ultrarrápida, proporcionando **14a-b** como aceites amarillos.

**Datos de RMN para los compuestos 14a-b**

2,6[(Di-terc-butoxicarbonil)diimido]-3-bencil-5-terc-butoxicarbonil-1,3,5,7,16-pentaazaciclodecacosan-4-ona (**14a**)  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,06 (NH, s a), 8,73 (NH, s a), 8,06 (NH, s a), 7,26-7,24 (5H, m), 4,82 (2H, s), 3,47-3,32 (2H, m), 3,25-3,18 (2H, m), 3,00-2,93 (4H, m), 2,01-1,82 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,29-1,11 (20H, m). MS (ESI): *m/z* = 772,1 [M + H]<sup>+</sup>.

20 2,6[(Di-terc-butoxicarbonil)diimido]-3-propargil-5-terc-butoxicarbonil-1,3,5,7,16-pentaazaciclodecacosan-4-ona (**14b**).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (NH, s a), 4,45 (2H, s), 3,50 (1H, s), 3,45-3,20 (4H, m), 3,25-3,15 (4H, m), 2,01-1,82 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,32-1,11 (20H, m). MS (ESI): *m/z* = 720,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 3: Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 4a-4e.**

25 Los compuestos **3a-3e** se trataron con una solución al 10 % de TFA recién destilado en DCM seco (30 ml para 1 mmol) y las mezclas de reacción se agitaron a ta en atmósfera de argón. Después de 24 h, las mezclas de reacción se concentraron a presión reducida dando los compuestos deseados en forma de sales de tri trifluoroacetato (aceites marrones), en rendimiento cuantitativo. Las mezclas se purificaron por HPLC semipreparativa dando los compuestos finales como las sales de tri triformiato.

**Datos de RMN para los compuestos 15a-15e**

30 Tri trifluoroacetato de 2,6-Diimido-3-bencil-1,3,5,7,16-pentaazaciclodecacosan-4-ona (**15a**).  
<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO δ 8,25 (NH, s a), 7,75 (NH, s a), 7,44 (NH, s a), 7,35-7,32 (5H, m), 4,55-4,52 (2H, d, *J* = 5 Hz), 3,75-3,44 (4H, m), 3,32-3,29 (4H, m), 1,64-1,57 (8H, m), 1,30 (16 H, s a). MS (ESI): *m/z* = 472,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Tri trifluoroacetato de 2,6-Diimido-3-propargil-1,3,5,7,16-pentaazaciclodecacosan-4-ona (**15b**).

35 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO δ 8,26 (NH, s a), 7,60 (NH, s a), 7,44 (NH, s a), 4,16-4,14 (2H, m), 3,48-3,45 (4H, m), 3,33-3,27 (4H, m), 2,89 (1H, s), 1,68-1,59 (8H, m), 1,35-1,29 (16H, m). MS (ESI): *m/z* = 420,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Tri triformiato de 2,6-Diimido-3-(γ-metilalil)-1,3,5,7,16-pentaazaciclodecacosan-4-ona (**15c**).  
<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO δ 8,24 (NH, s a), 7,77 (NH, s a), 7,20 (NH, s a), 5,77-5,45 (2H, m), 3,74-3,71 (2H, m), 3,30-3,25 (4H, m), 3,19-3,12 (4H, m), 1,70-1,46 (12H, m), 1,34-1,26 (16H, m). MS (ESI): *m/z* = 436,2 [M + H]<sup>+</sup>.

Tri triformiato de 2,6-Diimido-3-(β-metilalil)-1,3,5,7,16-pentaazaciclodecacosan-4-ona (**15d**).

40 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO δ 8,30 (NH, s a), 7,58 (NH, s a), 4,93-4,88 (2H, d, *J* = 10 Hz), 3,84-3,82 (2H, m), 3,46-3,40 (4H,

m), 3,37-3,20 (4H, m), 1,72 (3H, s), 1,62 (8H, s a), 1,32-1,27 (16H, m). MS (ESI):  $m/z$  436,3 [M + H]<sup>+</sup>. Tri triformiato de 2,6-Diimido-3-( $\gamma,\gamma$ -dimetilalil)-1,3,5,7,16-pentaazaciclotetracosan-4-ona (**15e**). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO  $\delta$  8,22 (NH, s a), 7,90 (NH, s a), 5,28-5,25 (1H, m), 3,74-3,71 (2H, m), 3,40-3,30 (4H, m), 3,20-3,10 (4H, m), 1,65-1,44 (14H, m), 1,30-1,28 (16H, m). MS (ESI):  $m/z$  450,3 [M + H]<sup>+</sup>.

## 5 Ensayos biológicos

### Determinación de las CIM mediante la metodología estándar AFST-EUCAST

Medio de ensayo. El medio de ensayo fue RPMI 1604 sin NaHCO<sub>3</sub> y con L-glutamina (Sigma Aldrich, Italia), tamponado a pH 7,0 con ácido morfolinopropanosulfónico 0,165 M (Sigma Aldrich, Italia) y suplementado con glucosa (p/v) al 2 %. El medio, preparado como solución de doble potencia, se esterilizó por filtración y se diluyó 1:2 (v/v) con el inóculo fúngico preparado en agua destilada estéril.

### Preparación del inóculo

Antes del ensayo, los aislados de levadura se cultivaron en agar dextrosa de Sabouraud (Oxoid, Madrid, España) durante 48 horas a 37 °C. Las suspensiones se prepararon combinando cinco colonias distintas de cada cultivo de > 1 mm de diámetro. Se utilizó un procedimiento espectrofotométrico para la preparación del inóculo. La suspensión de inóculo final, preparado en agua destilada estéril, contenía entre  $0,5 \cdot 10^5$  y  $2,5 \cdot 10^5$  ufc/ml.

### Agentes antifúngicos

Las soluciones madre de los compuestos de ensayo se prepararon en 100 % de sulfóxido de dimetilo. Las soluciones madre se prepararon como concentración de 100x con relación a la concentración más alta en el ensayo de actividad antifúngica y se congelaron a -70 °C hasta su uso.

## 20 Ensayo de sensibilidad

Se utilizaron placas de microvaloración de plástico estériles con pocillos de fondo plano. Las placas contenían una dilución en serie de los agentes antifúngicos con un volumen de medio de ensayo de 100  $\mu$ l/pocillo. Los pocillos con medio sin fármaco fueron utilizados como controles de esterilidad y crecimiento. Las bandejas se inocularon con 100  $\mu$ l/pocillo de inóculo final, con la excepción de los pocillos de control de esterilidad. El intervalo de concentraciones ensayado para cada fármaco fue 1,25-80  $\mu$ M. Las placas de microvaloración se incubaron a 37 °C durante 24 h. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se determinaron a 24 h tanto visual como espectrofotométricamente.

### Determinación del criterio de valoración visual

Mediante la determinación del criterio de valoración visual, se determinaron las CIM de acuerdo con una escala S-I-R, donde S (susceptible) indica cultivo transparente, I (susceptibilidad intermedia) que indica un cultivo ligeramente turbio y R (resistente) que indica que no hay reducción de la turbidez. La CIM<sub>50</sub> se definió como la concentración más baja de un fármaco que corresponde a un cultivo S.

### Determinación del criterio de valoración espectrofotométrico

Las placas de microvaloración se agitaron con un agitador de placa de microvaloración antes de la lectura para asegurar una turbidez uniforme. Las CIM se obtuvieron midiendo la absorbancia a 450 nm con un lector de placas de microvaloración. El valor del blanco se restó de la lectura del resto de los pocillos. Se definieron dos criterios de valoración para cada agente antifúngico ensayado, indicando la CIM<sub>80</sub> la concentración más baja de fármaco que produce una reducción del crecimiento de 80 % o más (determinado por espectrofotometría), en comparación con el crecimiento del control e indicando la CIM<sub>50</sub> la concentración más baja de fármaco que produce una reducción del crecimiento de 50 % (determinado por espectrofotometría), en comparación con el crecimiento del control. La CIM<sub>50</sub> también se definió como el criterio de valoración espectrofotométrico.

## Resultados

Los resultados de los ensayos biológicos se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2. El compuesto **15e**, que tiene la cadena lateral más voluminosa (un grupo prenilo), mostró una actividad interesante frente a *C. albicans* (20-40  $\mu$ M), *C. krusei* y *C. tropicalis*, mientras que *C. parapsilosis* y *C. glabrata* tenían una sensibilidad baja frente a dicho compuesto (40-80  $\mu$ M). Reduciendo el tamaño de la cadena insaturada a un grupo butenilo (**15c**), la actividad experimentó un aumento significativo, mostrando valores muy buenos frente a *C. albicans* (2,5  $\mu$ M frente a todas las cepas) y *C. tropicalis* (1,25  $\mu$ M). Las cepas de *C. krusei* también eran sensibles, pero a una concentración más baja (10  $\mu$ M). El cambio de la cadena butenilo por un resto metilpropenilo (**15d**) causó una pérdida drástica de la actividad contra todas las cepas de hongos. La mejor actividad para este compuesto se encontró frente a *C. albicans* (CIM = 20  $\mu$ M frente a las cepas convencionales y 15T). Una reducción adicional del tamaño de la cadena lateral por un resto propargilo como en **15b** restauró la buena actividad frente a *C. albicans* (con la excepción de *C. albicans* 4T que era resistente a dicho compuesto) y *C. tropicalis* (5  $\mu$ M). Por último, la aromatización de la cadena lateral de un grupo bencilo (**15a**) condujo a datos de actividad comparables a los encontrados para el derivado butenilo **15c**. En resumen, tanto los derivados butenilo como bencilo mostraron los mejores valores de actividad antifúngica, seguido

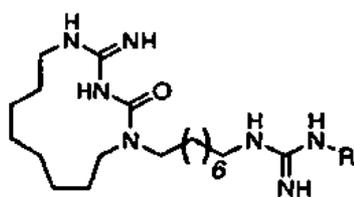
por el compuesto de propargilo que conservaba una actividad interesante frente a un gran número de cepas de hongos.

**Tabla 1.** Actividad antifúngica de los componentes guazatina y derivados guanidino lineales y cíclicos.

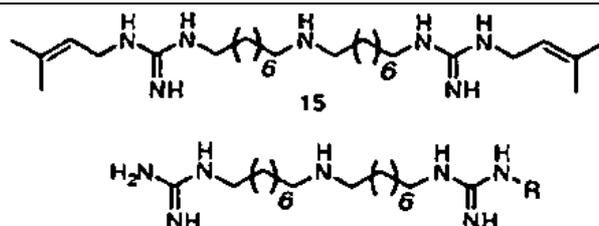
Especie de <i>Candida</i>	Actividad antifúngica, expresada como CIM <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>					
	15a	15b	15c	4d	15e	F
<i>C. albicans</i> ATCC 60193	2,5	2,5	2,5	20	40	0,8
<i>C. albicans</i> 4T	2,5	80	2,5	40	20	209
<i>C. albicans</i> 53T	2,5	5	2,5	40	20	418
<i>C. albicans</i> 15T	5	2,5	2,5	20	20	209
<i>C. krusei</i> ATCC 14243	20	80	10	40	10	209
<i>C. krusei</i> 193T	10	40	10	80	20	418
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 34136	80	40	>80	>80	>80	6,5
<i>C. parapsilosis</i> 64E	20	40	20	>80	>80	32
<i>C. parapsilosis</i> 81E	20	80	40	>80	40	13
<i>C. glabrata</i> 70E	40	80	40	80	80	209
<i>C. tropicalis</i> 86E	2,5	5	1,25	40	20	52

Los valores de CIM<sup>a</sup> se determinaron a las 24 h visualmente y espectrofotométricamente. F es fluconazol

5 **Tabla 2.** Actividad antifúngica de los componentes guazatina y derivados guanidino lineales (compuestos de referencia) y cíclicos.



13a R = Bencilo; 13b R = Propargilo; 13d R = But-2-enilo;  
13e R = Isobutenilo; 13f R = Prenilo



12c R = Metilciclopropilo  
12f R = Prenilo

Especie de <i>Candida</i>	Actividad antifúngica, expresada como CIM <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>						
	12c	12f	13a	13b	13d	13e	13f
<i>C. albicans</i> ATCC 60193	20	80	2,5	2,5	2,5	20	40
<i>C. albicans</i> 4T	10	80	2,5	80	1,25	40	20
<i>C. albicans</i> 53T	10	80	2,5	5	2,5	40	20
<i>C. albicans</i> 15T	20	40	5	2,5	1,25	20	20
<i>C. krusei</i> ATCC 14243	5	40	20	80	5	40	10
<i>C. krusei</i> 193T	10	20	10	40	5	80	20
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 34136	80	>80	80	40	5	>80	>80
<i>C. parapsilosis</i> 64E	5	>80	20	40	5	>80	>80
<i>C. parapsilosis</i> 81E	20	40	20	80	5	>80	40
<i>C. glabrata</i> 70E	20	80	40	80	20	80	80
<i>C. tropicalis</i> 86E	5	20	2,5	5	1,25	40	20

Los valores de CIM<sup>a</sup> se determinaron a las 24 h visualmente y espectrofotométricamente

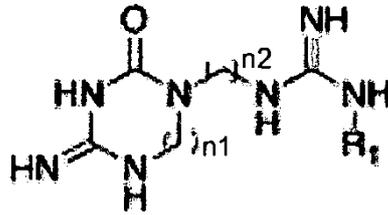
**Bibliografía**

10 Chamilos, G.; Kontoyiannis, D. P. Curr. Opin. Infect. Dis. 2006, 19, 380.  
Aperis, G.; et al., Expert Opin. Investig. Drugs 2006, 15, 1319.  
Klepser, M. E. Pharmacotherapy 2006, 26, 68S.  
Pauli, A. Med. Res. Rev. 2006, 26, 223.  
Buxbaum, A.; et al., Antimicrob. Chemother. 2006, 58, 193.

- Jana, G. H.; Jain, S.; Arora, S. K.; Sinha, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3592.  
Martin, D. W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 8377.  
Dreassi, E.; et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, in press.  
5 Sheehan, D. J.; Hitchcock, C. A. ; Sibley, C. M. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999, 12, 40.  
Pfaller, M. A. et al., *J. Clinical Microb.* 1999, 37, 870.  
Herreros, E. et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 3132.  
Deschenes, R. J.; et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 1700.

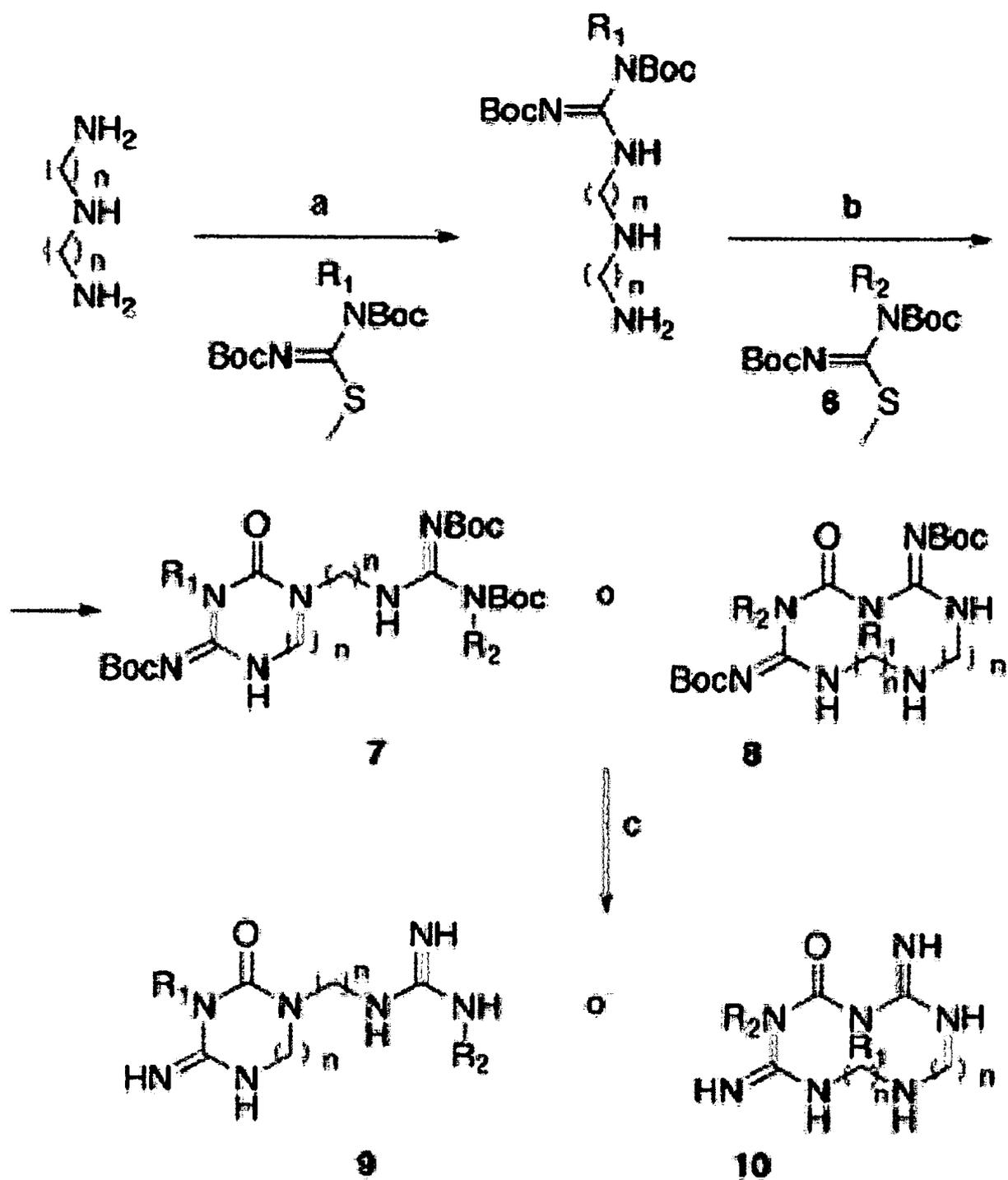
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (9):



en la que

- 5            R<sub>1</sub> = H, propargilo, ciclopropilmetilo,  
 bencilo, but-2-enilo, isobutenilo, prenilo;  
 n<sub>1</sub> y n<sub>2</sub> son números iguales o diferentes comprendidos entre 4 y 8 y cualesquiera sales de los mismos.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 10            R<sub>1</sub> = H, bencilo, propargilo, but-2-enilo, isobutenilo o prenilo;  
 n<sub>1</sub> = 8 y n<sub>2</sub> = 8.
3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso como un medicamento.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso como un agente anti-infeccioso.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso como agente antifúngico.
- 15            6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso como agente antifúngico contra especies de *Candida*.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que las especies de *Candida* pertenecen al grupo de *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*.
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una mezcla de cualquiera de ellos y excipientes y diluyentes adecuados.
- 20            9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende además al menos otro compuesto con actividad antifúngica.
10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 que comprende las etapas siguientes:



a) THF:MeOH (5:3), 50 °C; b) THF 60 °C; c) TFA 10 %, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, 24 h, ta. R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, propargilo, ciclopropilmetilo, bencilo, but-2-enilo, isobutenilo, prenilo, n = 4-8.