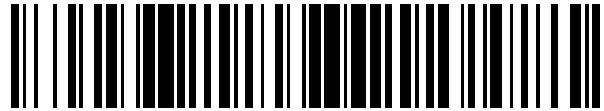


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 996**

51 Int. Cl.:

**A61P 31/10** (2006.01)

**A61K 31/661** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006 E 06847032 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1962862**

54 Título: **Derivados de alquilfosfolípidos con citotoxicidad reducida y sus usos**

30 Prioridad:

**19.12.2005 US 751438 P**  
**20.12.2005 EP 05027823**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.01.2014**

73 Titular/es:

**AETERNA ZENTARIS GMBH (100.0%)**  
**Weismüllerstrasse 50**  
**60314 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**PERRISSOUD, DANIEL;**  
**PIETRAS, MATHIAS y**  
**ENGEL, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 437 996 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 alquilfosfolípidos con citotoxicidad reducida y sus usos

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a derivados de alquilfosfolípido con citotoxicidad reducida que son útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas en mamíferos, causadas por microorganismos, en particular hongos. Dichos alquilfosfolípidos se pueden usar como fármacos individuales o en terapias de combinación.

**Técnica anterior**

10 Se sabe desde hace varias décadas que los alquilfosfolípidos (APL) como clase de sustancia tienen propiedades y presentan actividad biológica que se puede explotar de forma ventajosa para el tratamiento de diferentes indicaciones médicas

Se da una visión global de los diferentes efectos y usos de, por ejemplo, las alquilfosfocolinas en *Drugs of Today*, Vol. 34, Suppl. F, 1998.

La bibliografía adicional relacionada con los alquilfosfolípidos, sus diferentes usos así como las indicaciones relevantes (incluyendo las respectivas terapias convencionales) comprende lo siguiente.

15 El documento EP 0108565 describe alquilfosfocolinas que se reivindica que tienen propiedades antineoplásicas. El documento WO 87/03478 describe alquilfosfolípidos para usar como medicamentos antitumorales. El documento US 5.219.866 describe el fosfato de octadecil-[2-(N-metilpiperidin)etilo] como útil para el tratamiento del cáncer, así como un procedimiento para su preparación. Los documentos US 6.172.050, US 6.479.72 y EP 0579939 describen  
20 todos derivados de fosfolípidos específicos y métodos para usarlos como productos terapéuticos, en particular contra tumores. Los documentos US 5.449.798 y US 5.958.906 se dirigen a derivados de fosfolípidos que contienen elementos superiores del grupo quinto que se dice que actúan como antineoplásicos. El documento US 6.093.704 describe el uso de antagonistas de receptores de dopamina en la terapia tumoral paliativa que reducen los potenciales efectos secundarios de alquilfosfocolinas, tales como la miltefosina.

25 El documento WO 2004/012744 se refiere al uso de alquilfosfocolinas en combinación con medicamentos antitumorales.

El documento EP 0108565 describe alquilfosfocolinas que se reivindica, entre otros, que tienen propiedades antifúngicas. Lu et al. describen el uso de la bisfosfocolina natural irlbacolina y análogos sintéticos de la misma como agentes antifúngicos (Lu Q et al., *J. Nat. Prod.* 1999, 62(6):824-828). Ganendren y colaboradores estudiaron compuestos con similitudes estructurales con los sustratos fosfolípidos como inhibidores de fosfolipasas del patógeno fúngico *Cryptococcus neoformans* (Ganendren R et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48(5):1561-1569).

30

Koufaki M et al. describen alquil- y alcoxietyl-fosfolípidos como antineoplásicos para el tratamiento de tumores (Koufaki et al., *J. Med. Chem.* 1996, 39:2609-2614). Konstatinov et al. elucidaron el modo de acción apoptótico de alquilfosfolípidos seleccionados (Konstatinov et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998, 41:210-216). Engel et al. discuten la actividad farmacológica de la perifosina como medicamento antitumoral (Engel et al., *Drugs of the Future* 2000, 25(12): 1 2 57-1260). El documento WO 00/33917 describe agentes basados en liposomas que pueden contener miltefosina o perifosina y se pueden usar para el tratamiento de tumores. El documento EP 0284395 describe nuevos derivados de glicerol y agentes antihipertensivos para reducir la presión sanguínea. Andresen y colaboradores estudiaron la actividad biológica de éteres lipídicos sintetizados anticancerígenos que son liberados específicamente por la fosfolipasa A2 en el tejido tumoral (Andresen TL et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48:7305-7314).

35  
40

Las enfermedades protozoarias siguen siendo una carga en todo el mundo. Para la mayoría de estas enfermedades no están disponibles terapias para la curación. La leishmaniosis y la enfermedad de Chagas son dos miembros principales de esta clase de enfermedades.

45 La leishmaniosis está en el tercer puesto en la lista de enfermedades olvidadas de la OMS en términos de cifras de mortalidad al año. Con 60.000 casos de muerte anuales, solo la malaria y la tuberculosis causan más víctimas. Se calcula que en el mundo hay 350 millones de personas en riesgo y actualmente hay 12 millones de personas infectadas. La enfermedad se encuentra en 88 países del nuevo y viejo mundo, viviendo la mayoría de las personas infectadas en la India, Bangladesh, Brasil y Sudán. Cada año, se describen 1-1,5 millones de casos nuevos. La OMS/TDR ha descrito que la carga AVAD era 860.000 para hombres y 1.200.000 para mujeres.

50 La leishmaniosis es causada por protozoos del género *Leishmania* que son transmitidos por el mosquito simúlido (*Phlebotomus* sp. y *Lutzomyia* sp.). Existen dos formas de la enfermedad. La leishmaniosis sistémica o visceral es la forma más peligrosa y produce la muerte en 6-12 meses si no se trata. La otra forma, llamada leishmaniosis cutánea conduce a lesiones en la piel y si no se trata a úlceras. En casos en los que no se produce la curación espontánea produce cicatrices en el cuerpo y la cara. Las posibles complicaciones de la leishmaniosis no tratada comprenden

infecciones secundarias de úlcera y desarrollo de la forma mucocutánea que puede producir la destrucción de la piel facial y partes mucosas.

5 La forma visceral se encuentra en el viejo mundo (especies *Leishmania*: *L. donovani*, *L. infantum*) y el nuevo (*L. chagasi*). Afecta al subcontinente indio (India, Bangladesh y Nepal), partes del este de África (Sudán y Etiopía) y partes de Sudamérica (Brasil y Colombia). El número de casos nuevos por año es 500.000 con una tasa alta de mortalidad. La leishmaniosis visceral está asociada con fiebre, pérdida de peso, agrandamiento del bazo y el hígado. Si no se trata tiende a ser mortal.

10 La forma cutánea está más extendida en ambos mundos. En el viejo mundo, los patógenos predominantes son *Leishmania major* y *Leishmania tropica*. *L. major* se encuentra en zonas rurales mientras que *L. tropica* se encuentra en zonas urbanas. Los principales países son Afganistán, Pakistán y Oriente medio entero, en especial Irán, Iraq, Siria y Arabia Saudí.

15 Actualmente hay una tendencia a dejar a los pacientes sin tratar, porque las cicatrices y las úlceras dolorosas se considera que no son potencialmente mortales. Sin embargo, lo más probable es que sea el alto riesgo de efectos secundarios causados por el tratamiento actual lo que explique la postura de "esperar y ver". En el nuevo mundo la situación es más peligrosa. Los pacientes que padecen leishmaniosis cutánea pueden desarrollar la forma mucocutánea que conduce a alteraciones dolorosas y desfigurantes de partes de la cara. La enfermedad se encuentra en toda Centroamérica y Sudamérica, con focos puntuales en Venezuela, Perú, Bolivia y Guatemala.

20 La terapia convencional actual debe darse por vía parenteral en hospitales y es muy tóxica. El SIDA y otras afecciones inmunosupresoras tales como la desnutrición aumentan el riesgo. De hecho, en muchos países donde prevalece la leishmaniosis visceral también son puntos calientes del SIDA y la desnutrición. Las opciones de tratamiento actuales son limitadas. Desde hace 50 años, los antimoniales parenterales (estibogluconato sódico, SSG, Pentostam™ y estibogluconato de meglumina Glucantime™) han sido la terapia convencional para la leishmaniosis. Los efectos secundarios son muy graves e incluyen vómitos, náuseas, diarrea y anorexia. Deben observarse los valores de creatina y deben controlarse los valores de ECG durante todo el transcurso del tratamiento y es necesario un seguimiento por ECG frecuente.

25 La alternativa y segunda línea de tratamiento, la anfotericina B tiene la ventaja de la ausencia de resistencia. Sin embargo, además del alto coste de la hospitalización, hay un coste del fármaco más alto. Los efectos secundarios son igualmente graves con fiebres adicionales inducidas por el fármaco y el fármaco solo está aprobado para la leishmaniosis visceral. Otra alternativa para superar los efectos secundarios es el uso de la anfotericina B liposomal. El fármaco paromomicina actualmente está en ensayos clínicos en fase III, y se describe que es eficaz en 95% de los casos y en general bien tolerado. Todos los tratamientos son parenterales y requieren un periodo más prolongado de hospitalización.

30 Comparado con la leishmaniosis, la situación para la enfermedad de Chagas es mucho más problemática. La enfermedad de Chagas, llamada también tripanosomiasis americana, es causada por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*. Es endémico en 21 países de Sudamérica y América Latina. Actualmente 16-18 millones de personas están infectadas y 100 millones de personas están en riesgo. La enfermedad es transmitida por insectos chupadores de sangre, siendo transmitidos los parásitos por la ruta gastrointestinal mientras que el insecto se incorpora a la sangre de su víctima.

40 En el hombre la enfermedad empieza con una fase aguda seguida de una fase crónica para toda la vida. En la fase aguda a veces está asociada con fiebre, hinchamiento de las glándulas linfáticas, agrandamiento del hígado y bazo, así como inflamaciones locales. Debido a que la fase aguda a menudo no es diagnosticada correctamente, si es que se diagnostica, la infección permanece sin tratar. Como consecuencia, la enfermedad de Chagas entra en la fase crónica que se caracteriza por la penetración del parásito en el músculo cardíaco, inflamación local grave y enfermedad cardíaca crónica. Normalmente, los pacientes mueren pronto debido a estas enfermedades cardíacas.

45 [Bibliografía general sobre la enfermedad de Chagas: Guzman-Bracho C, *Trends Parasitol.* 2001,17(8):372-376; Roberts A et al, *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2001, 13(4):152-153; Tarleton RL et al., *Parasitol. Today.* 1999, 15(3):94-99; Anez N et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2004, Rio de Janeiro, 99(8): 781-787; Second Report of the WHO Expert Committee, WHO technical report series 905, WHO 2002; Behbehani K, *Bull World Health Organ.* 1998, 76 (Suppl. 2):64-67; Umezawa ES et al., *Lancet.* 2001, 357(9258):797-799].

50 Hasta ahora las opciones de tratamiento han sido limitadas. Solo hay dos fármacos aprobados para la enfermedad de Chagas: Benznidazol (Radanil™) y Nifurtimox (Lampit™). Son muy tóxicos y su uso está limitado solo a la fase aguda de la enfermedad. Solo se han descrito pruebas pobres de que al menos uno de los dos fármacos tiene alguna eficacia en la fase crónica.

55 Actualmente, el fármaco de elección es el benznidazol del que se dan 5-7 mg por kg de peso corporal durante 60 días. Los efectos secundarios pueden ser muy graves y requieren una notificación inmediata al médico. Efectos secundarios muy comunes referidos son convulsiones (epilépticas), entumecimiento, hormigueo, dolor, debilidad en las manos o los pies, coloración rojiza de la piel, dolor abdominal o de estómago, diarrea, náuseas y vómitos. Los efectos secundarios raros son fiebre o escalofríos, pequeñas manchas rojas en la piel, erupción cutánea, dolor de

garganta, sangrado o moretones inusuales, confusión, mareos, dolor de cabeza, agitación, pérdida temporal de la memoria, problemas para dormir, dificultad para concentrarse, cansancio o debilidad inusuales.

La sustancia más antigua Nifurtimox se usa mucho menos que el benznidazol. Debe darse durante 50 días 8-10 mg por kg de peso corporal. Los efectos secundarios conocidos son dolor abdominal y de estómago, mareos, dolor de cabeza, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, pérdida de peso, erupciones en la piel, escalofríos o dolor de garganta, torpeza o inestabilidad, confusión, convulsiones (epilépticas), disminución del deseo o capacidad sexual, fiebre, falta de memoria, irritabilidad, cambios de humor o mentales, debilidad muscular, entumecimiento, hormigueo, dolor, debilidad en las manos o pies, temblores, dificultad para dormir, movimientos hacia atrás y hacia adelante sin control y/o circulares de los ojos, excitación inusual, nerviosismo e inquietud.

[Bibliografía sobre el tratamiento (convencional) de la enfermedad de Chagas: Coura JR et al., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2002, Rio de Janeiro, 97(1): 3-24; Docampo R, *Curr. Pharm. Des.* 2001, 7(12):1157-1164; Kayser O et al., *Pharm. Unserer Zeit.* 1999, 28(4): 177-185; Cerecetto H et al., *Curr. Top. Med. Chem.* 2002, 2(11):1187-1213; Urbina JA, *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001, 14(6):733-741; Paulino M et al., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2005, 5: 499-519; Campos RF et al., *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2005, 38(2):142-146; Garcia S et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49(4):1521-1528; Schenone H et al., *Rev. Med. Chile* 2003; 131:1089-1090; Marcondes MC et al., *Microbes Infect.* 2000, 2(4):347-352; Corrales M et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49(4):1556-1560; Urbina JA et al., *Int. J. Antimicrob. Agents* 2003, 21(1):39-48; Maya JD et al., *Biochem. Pharmacol.* 2003, 65(6):999-1006; Lockman JW et al., *Curr. Med. Chem.* 2005, 12(8):945-959].

El uso de alquilfosfolípidos en enfermedades protozoarias, en particular la leishmaniosis y la enfermedad de Chagas también se ha descrito. Se ha mostrado que la miltefosina es tan altamente eficaz en el tratamiento de la leishmaniosis como la anfotericina B. Se ha registrado como el primer fármaco oral en varios países para la leishmaniosis cutánea y visceral. Sin embargo, todavía es necesario mejorar los esquemas de terapia y eficacia en el curso del tratamiento de la leishmaniosis. Hay un peligro creciente de que debido al largo periodo de semivida metabólica del fármaco y al curso de la terapia prolongada de 28 días, que puede no ser seguido completamente por los pacientes, se produzca el desarrollo de la resistencia al fármaco. También se ha mostrado que los alquilfosfolípidos en el ensayo preclínico son activos en la fase aguda in vivo e in vitro contra *Trypanosoma cruzi*.

[Bibliografía sobre el uso de APL en la leishmaniosis y la enfermedad de Chagas: Croft SL et al., *Mol. Biochem. Parasitol.* 2003, 126(2):165-172; Saraiva VB et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46(11):3472-3477; de Castro SL et al., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2004, 4:141-151; Berman J, *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6(8):1381-1388; Bhattacharya SK et al., *Clin. Infect. Dis.* 2004, 38(2):217-221; Jha TK et al., *N. Engl. J. Med.* 1999, 341 (24):1795-1800; Jacobs S, *N. Engl. J. Med.* 2002, 347(22):1737-1738; Sundar S et al., *N. Engl. J. Med.* 2002, 347(22):1739-1746; Sindermann H et al., *Clin. Infect. Dis.* 2004, 39(10):1520-1523; Soto J et al., *Clin. Infect. Dis.* 2004, 38(9):1266-1272; Soto J et al., *Clin. Infect. Dis.* 2001, 33(7):E57-61; Sundar S et al., *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003, 22(5):434-438; Croft SL et al., *J. Antimicrob. Chemother.* 1996, 38(6):1041-1047; Santa-Rita RM et al., *Acta Trop.* 2000, 75(2):219-228; Sundar S et al., *Lancet.* 1998, 352 (9143): 1821-1823; Sundar S et al., *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1999, 93(6):589-597; Sundar S et al., *Clin. Infect. Dis.* 2000, 31 (4):1110-1113; Lux H et al., *Mol. Biochem. Parasitol.* 2000, 111(1): 1-14; documentos US 5.980.915, US 6.521.879, US 6.506.393; US 2003/0216355; US 2004/0242543; Verma NK et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 48(8):3010-3015; Walochnik J et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46(3):695-701; Seifert K et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50(1):73-79].

Para las enfermedades protozoarias, en particular la leishmaniosis y la enfermedad de Chagas, solo se han descrito raramente procedimientos de terapia de combinación. Gupta y colaboradores (Gupta S et al., *Acta Trop.* 2005, 94(1):41-47) han descrito la eficacia de picroliv en combinación con la miltefosina. Santa-Rita y colaboradores (Santa-Rita RM et al., *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 55(5):780-784) han discutido una potencial sinergia antiproliferativa de análogos de lisofosfolípidos y ketoconazol frente a *Trypanosoma cruzi*. Lira et al. elucidaron el mecanismo de acción de los análogos de lisofosfolípidos antiproliferativos contra el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, que postularon una potenciación de la actividad in vitro por el inhibidor de la biosíntesis de esteroides ketoconazol (Lira R et al., *J. Antimicrob. Chemother.* 2001, 47(5):537-546). Araujo y colaboradores, mostraron que una combinación de benznidazol y ketoconazol potencia la eficacia de la quimioterapia de la enfermedad de Chagas experimental (Araujo MS et al., *J. Antimicrob. Chemother.* 2000, 45(6):819-824).

Kanetani/Kanaya F et al. describen la síntesis, propiedades fisicoquímicas y propiedades antimicrobianas de alquilfosforilcolinas de cadena larga. Los autores muestran que los compuestos estudiados prácticamente no presentan propiedades antibacterianas contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, dos de ellos presentan un efecto antifúngico contra *Aspergillus oryzae* (Kanetani/Kanaya Fetal., *Nippon Kagaku Zasshi* 1984, 9:1452-1458). Berger y colaboradores estudiaron la influencia de la dexametilfosfocolina en el retroceso tumoral y células infectadas por el virus (Berger MR et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1993, 119:541-548). Ng et al. investigaron la correlación de la actividad antifúngica con la inhibición de la fosfolipasa fúngica usando una serie de sales de amonio biscuaternarias (Ng et al., *J. Med. Chem* 2006, 49:811-816). Widmer et al. describen la actividad antifúngica de la hexadecilfosfocolina en un modelo de ratón de criptococosis (Widmer F et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006, 50(2):414-421).

La técnica anterior más cercana EP 0579939 A1 describe derivados de alquilfosfolípidos de una fórmula general,

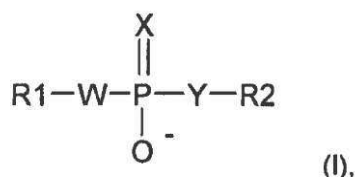
procedimientos para la preparación de los derivados y métodos para tratar enfermedades. Se expone que los compuestos ensayados demuestran actividad antitumoral. El documento EP 0579939 A1 enseña además que las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la patente son útiles para tratar enfermedades protozoarias, enfermedades fúngicas, enfermedades autoinmunitarias, trastornos de la piel y daño de la médula ósea. No se detallan particularidades de las actividades como datos o resultados de ensayo. Por lo tanto, es imposible hacer una comparación entre las diferentes soluciones del documento EP 0579939 A1 y la invención.

Sin embargo, los derivados de alquilfosfolípidos conocidos en la técnica y los usos de los mismos muestran desventajas inherentes. En particular, la medicación con fármacos convencionales (APL y otros) contra enfermedades bacterianas, fúngicas, protozoarias y/o víricas implica varios inconvenientes, tales como resistencia de los microorganismos a los que se dirigen, varios efectos secundarios causados por la alta toxicidad de los compuestos que se van a aplicar y tratamientos largos.

### Descripción de la invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar derivados de alquilfosfolípidos que se pueden usar para el tratamiento de enfermedades o afecciones fisiopatológicas en mamíferos causadas por microorganismos, en particular hongos. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar nuevas terapias de combinación de derivados de alquilfosfolípidos con fármacos conocidos adecuados para el tratamiento de enfermedades o afecciones fisiopatológicas en mamíferos, causadas por hongos.

El objeto de la presente invención, se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando derivados de alquilfosfolípidos de acuerdo con la fórmula (I)



en la que:

W, X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: "átomo de oxígeno, átomo de azufre";

R1 es "-R5";

R2 es "-R8";

R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: "alquilo C8-C30 sustituido o no sustituido".

R8 se selecciona del grupo que consiste en: "heterociclo sustituido o no sustituido", donde el heterociclo es

(i) un sistema de anillo de átomos de carbono monocíclico, saturado parcialmente insaturado o aromático, de 5, 6 ó 7 miembros, con al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en: "átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, átomo de arsénico", y con la condición de que al menos un heteroátomo es un átomo de nitrógeno cuaternario o un átomo de arsénico cuaternario.

y donde el heterociclo si está sustituido, está sustituido con al menos un radical R12,

el cual en el caso de dos o más radicales R12, son independientemente entre sí iguales, parcialmente iguales o diferentes;

R12 se seleccionan independientemente entre sí, del grupo que consiste en:

"átomo de hidrógeno, alquilo C1-C18 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C3-C8 sustituido o no sustituido, (alquil C1-C12)<sub>s</sub>-B-(alquil C1-C12)<sub>t</sub>-C-(alquilo C1-C12)<sub>u</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -OH, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, =O, -C(O)O-(alquilo C1-C12), -C(O)O-(cicloalquilo C3-C8), -C(O)O-arilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C1-C12), -C(O)-(cicloalquilo C3-C8), -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclilo";

B, C se seleccionan independientemente entre sí, del grupo que consiste en "átomo de oxígeno; átomo de azufre; S(O<sub>2</sub>)";

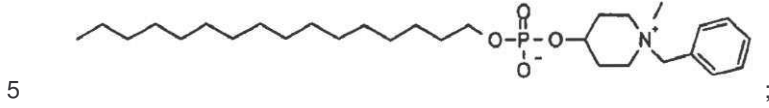
s, t, u independientemente entre sí son 0 ó 1;

que se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y/o

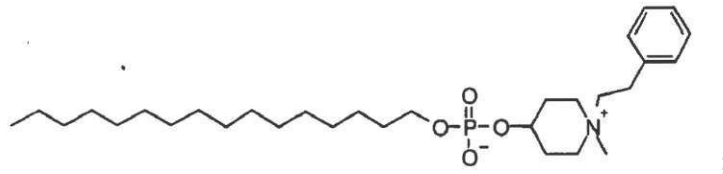
afecciones fisiopatológicas en mamíferos, que son causadas por hongos.

En otro aspecto, el objeto de la invención se ha resuelto sorprendentemente proporcionando nuevos derivados de alquilfosfolípidos seleccionados del grupo que consiste en:

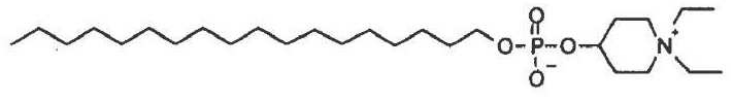
"Compuesto 1



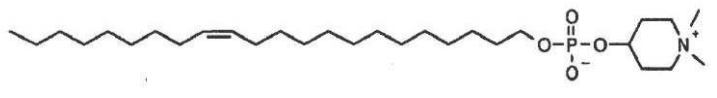
Compuesto 4



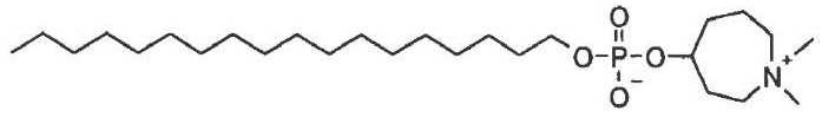
Compuesto 5



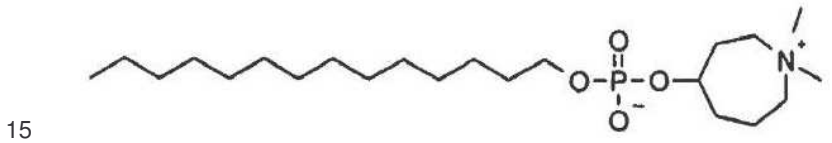
10 Compuesto 17



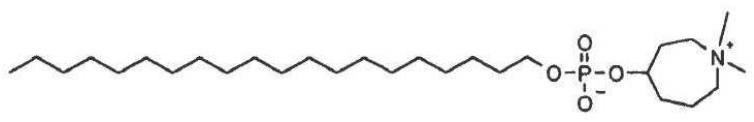
Compuesto 83



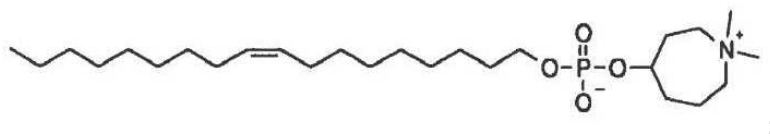
Compuesto 85



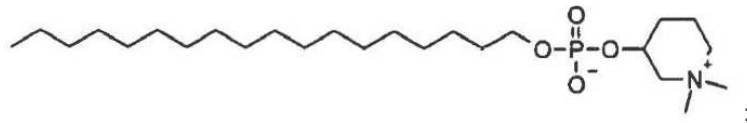
Compuesto 86



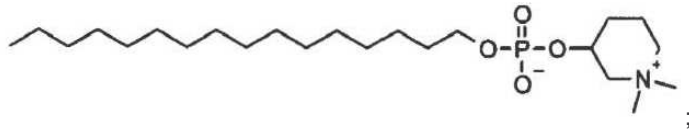
Compuesto 87



20 Compuesto 116

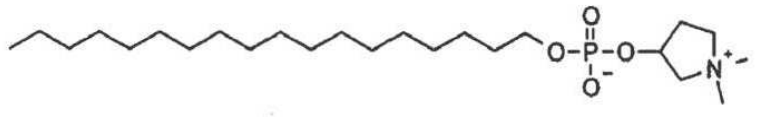


Compuesto 118

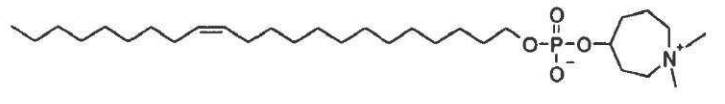


Compuesto 122

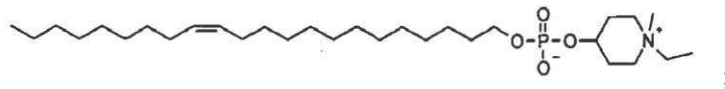
5



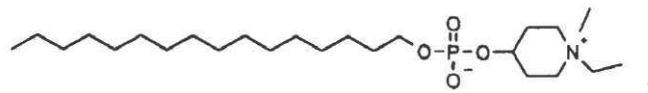
Compuesto 129



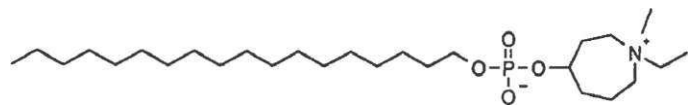
Compuesto 137



10 Compuesto 138

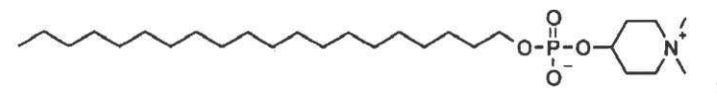


Compuesto 142

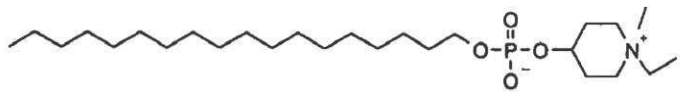


Compuesto 143

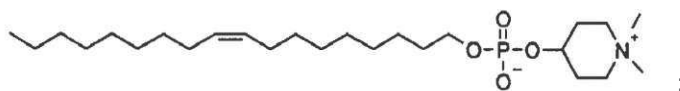
15



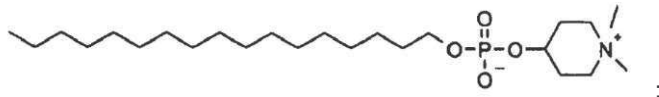
Compuesto 146



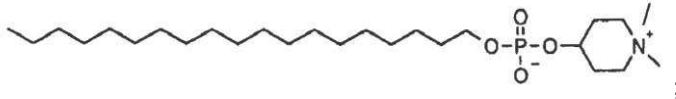
Compuesto 169



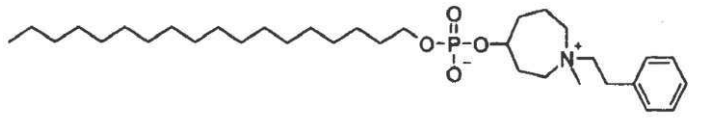
20 Compuesto 174



Compuesto 175

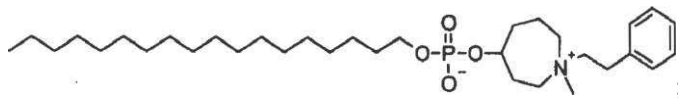


Compuesto 183

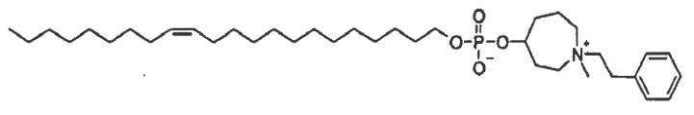


5

Compuesto 184

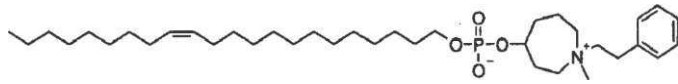


Compuesto 185;

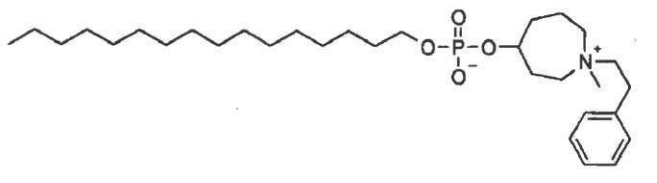


10

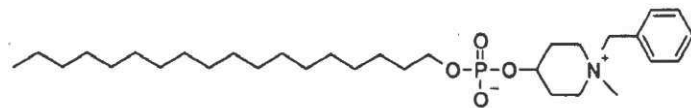
Compuesto 186



Compuesto 187

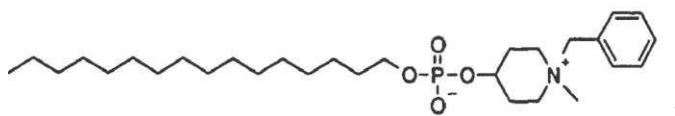


Compuesto 195

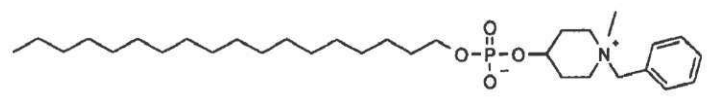


15

Compuesto 196

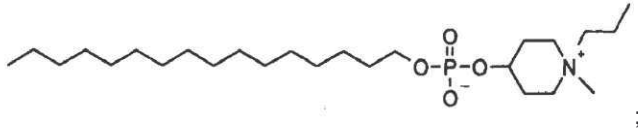


Compuesto 197

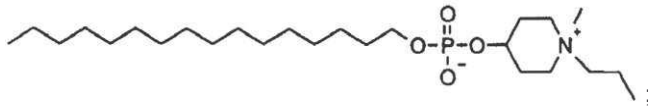




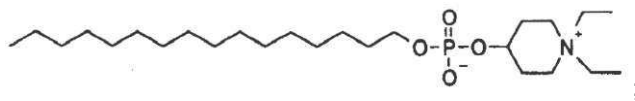
Compuesto 198;



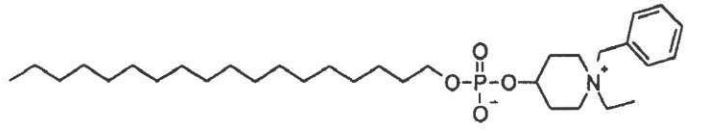
Compuesto 199



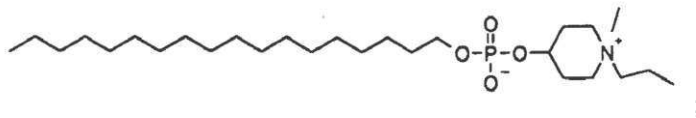
5 Compuesto 200



Compuesto 201

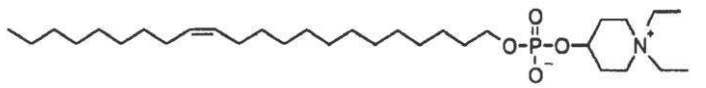


Compuesto 202

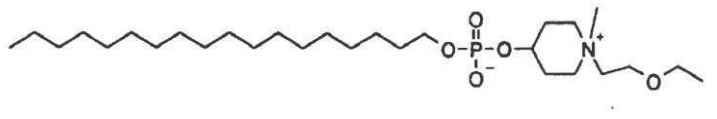


10

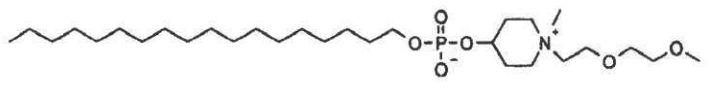
Compuesto 203



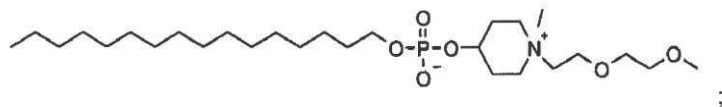
Compuesto 212



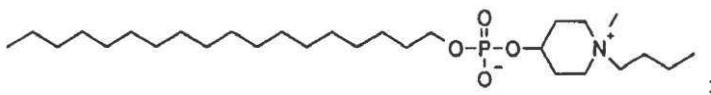
15 Compuesto 213



Compuesto 214

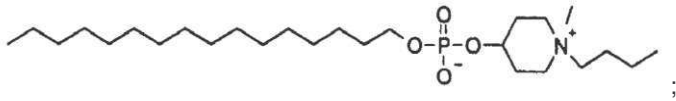


Compuesto 215

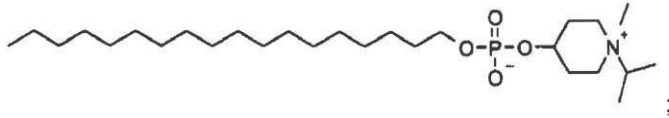


20

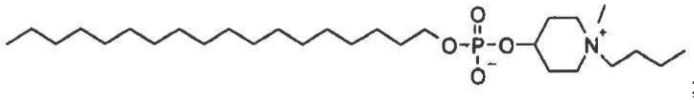
Compuesto 216



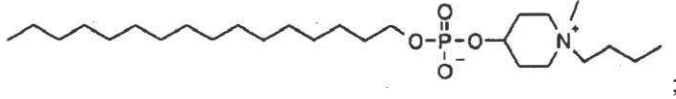
Compuesto 217



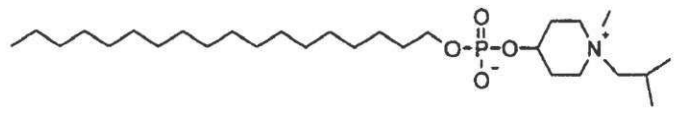
5 Compuesto 218



Compuesto 219

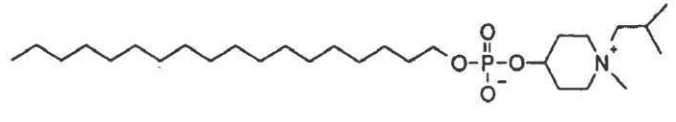


Compuesto 220

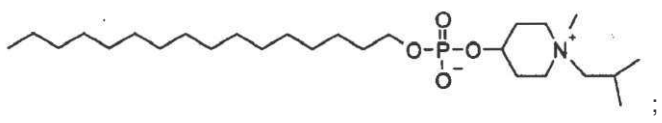


10

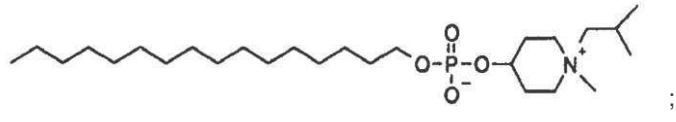
Compuesto 221



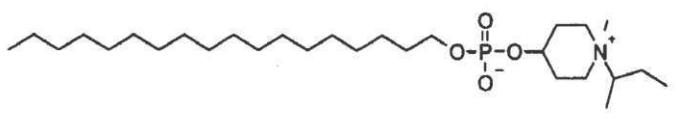
Compuesto 222



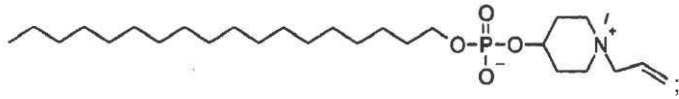
15 Compuesto 223



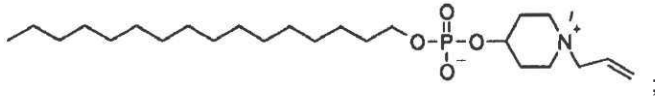
Compuesto 226



Compuesto 228

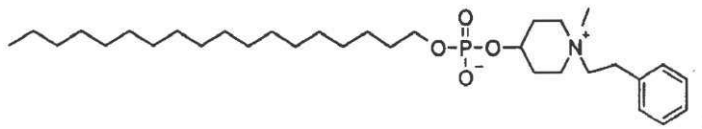


Compuesto 229

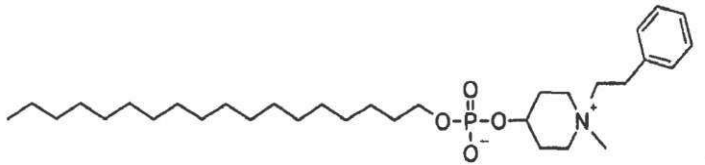


Compuesto 230

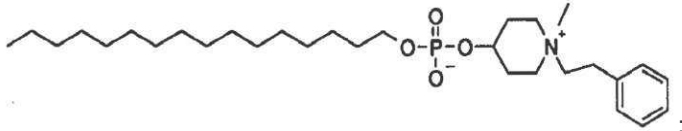
5



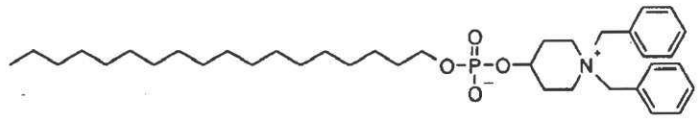
Compuesto 231



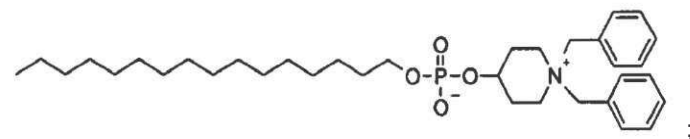
Compuesto 232



10 Compuesto 233

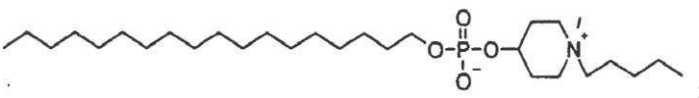


Compuesto 234

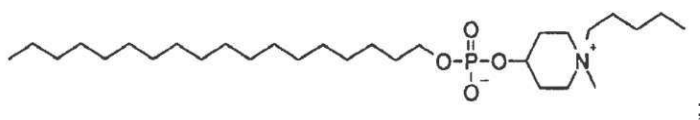


Compuesto 247

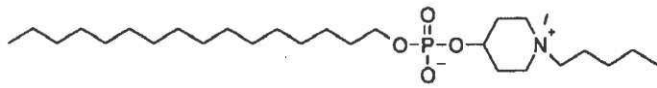
15



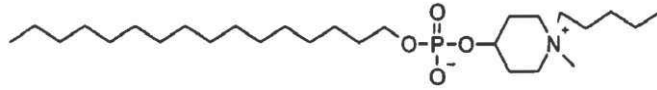
Compuesto 248



Compuesto 249

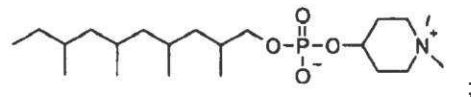


Compuesto 250

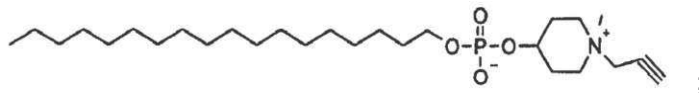


Compuesto 258

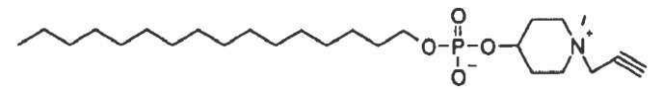
5



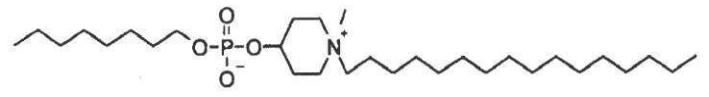
Compuesto 261



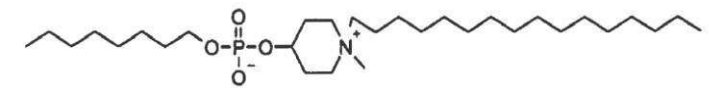
Compuesto 262



10 Compuesto 264

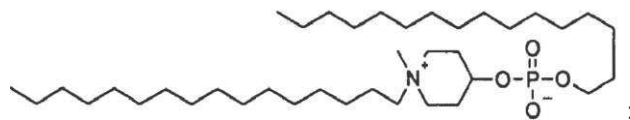


Compuesto 265

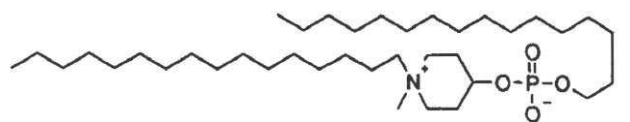


Compuesto 269

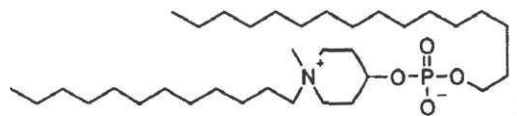
15



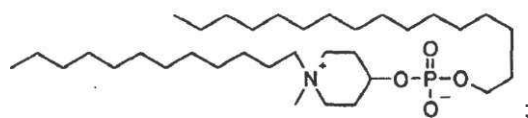
Compuesto 270



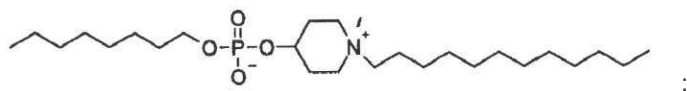
Compuesto 271



20 Compuesto 272

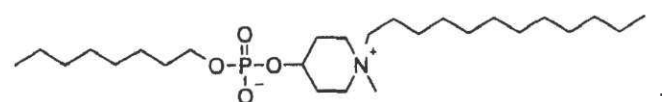


Compuesto 279

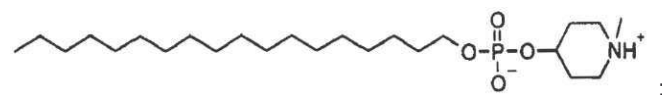


Compuesto 280

5

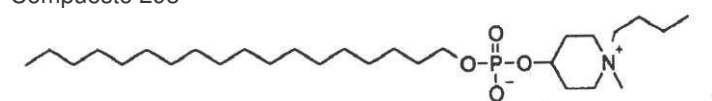


Compuesto 282



Compuesto 293

10



Compuesto 302

15

Estos derivados de alquilfosfolípidos (compuestos 1 a 302) se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas en mamíferos, que son causadas por microorganismos.

Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos ilustrados antes no se corresponden por error, se considera que la estructura química define sin ambigüedad el compuesto.

20

En una realización preferida, todos los derivados de alquilfosfolípidos descritos de forma genérica o explícita anteriores, incluyendo los subconjuntos preferidos de fórmula (I) y los compuestos 1 a 302, en lo sucesivo denominados los compuestos de la (presente) invención, se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas en mamíferos, que son causadas por microorganismos, donde el microorganismo se selecciona del grupo que consiste en "hongos".

25

Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención, salvo que se indique lo contrario en la descripción o en las reivindicaciones, siempre tienen los siguientes significados:

La expresión "no sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o resto no tiene sustituyentes.

El término "sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o resto tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes, y se especifica una selección de diferentes sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean iguales.

30

El término "alquilo" para los propósitos de esta invención incluye hidrocarburos acíclicos y cíclicos, saturados, insaturados o parcialmente insaturados, que pueden ser de cadena lineal o ramificados o cíclicos, o también incluye hidrocarburos cíclicos como parte de un sistema hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado y que puede contener uno o más dobles y/o triples enlaces. En relación con esto, alquilo C1-C6, alquilo C1-C12, alquilo C1-C18, alquilo C8-C30 y similares, se refieren a la definición anterior que tienen de 1 a 6, de 1 a 12, de 1 a 18, de 8 a 30 átomos de carbono, respectivamente, y similares.

35

Los ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-

butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metilpentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenilo (vinilo), propenilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$ ), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosenilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo ( $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ ), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclooctadienilo.

La expresión "cicloalquilo C3-C8" significa un grupo/radical hidrocarbonado cíclico, saturado o parcialmente insaturado, no aromático, que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, que puede estar unido opcionalmente por un grupo alquilo, donde el alquilo tiene el significado definido en la presente memoria, preferiblemente un radical cicloalquil-(C3-C8)-alquilo-(C1-C4). Dichos radicales "cicloalquilo C3-C8" pueden estar unidos por cualquier miembro del anillo.

Los ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclooctadienilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexeniletilo.

El término "arilo" se refiere a sistemas hidrocarbonados aromáticos que tienen de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14 átomos de carbono. El término "arilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico, saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el ciclo aromático está condensado con un grupo "arilo", "cicloalquilo C3-C8", "heteroarilo" o "heterociclilo" como se definen en la presente memoria, por cualquier miembro del anillo deseado o posible del radical arilo. Dichos radicales "arilo" pueden estar unidos por cualquier miembro del anillo. Los ejemplos de "arilo" son, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo y antraceno, pero también indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El término "arilo" también se prevé que comprenda radicales en los que el radical arilo está unido por un grupo alquilo C1-C18, preferiblemente grupo alquilo C1-C12. Los más preferidos son radicales aril-alquilo(C1-C4), preferiblemente radicales bencilo y feniletilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que comprende al menos, cuando sea adecuado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son iguales o diferentes. El número de átomos de nitrógeno preferiblemente es 0, 1, 2 ó 3, y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 ó 1. El término "heteroarilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico, saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el ciclo aromático está condensado con un grupo "arilo", "cicloalquilo C3-C8", "heteroarilo" o "heterociclilo" como se definen en la presente memoria, por cualquier miembro del anillo deseado o posible del radical arilo. Dichos radicales "heteroarilo" pueden estar unidos por cualquier miembro del anillo. Los ejemplos de "heteroarilo" incluyen pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenoxazinilo, fenotiazínilo, acridinilo. Los términos "heteroarilo" también se pretende que comprendan radicales en los que el radical heteroarilo está unido por un grupo alquilo C1-C18, preferiblemente grupo alquilo C1-C12. Los más preferidos son radicales heteroaril-alquilo(C1-C4), preferiblemente radicales indolil-alquilo(C1-C4), tales como 1H-indol-3-il-metilo o 2-(1H-indol-3-il)-etilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 ó 6 a 14 átomos en el anillo, que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre, que son iguales o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado, mono o poliinsaturado pero no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico que consiste en al menos dos anillos, los anillos pueden estar condensados o ser espiránicos o estar conectados de otra forma. Dichos radicales "heterociclilo" pueden estar unidos por cualquier miembro del anillo. El término "heterociclilo" también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico, saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como cuando el heterociclo está condensado con un grupo "arilo", "cicloalquilo C3-C8", "heteroarilo" o "heterociclilo" como se definen en la presente memoria, por cualquier miembro del anillo deseado o posible del radical heterociclilo. Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo. El término "heterociclilo" también se pretende que comprenda radicales en los que el grupo heterociclilo está unido por un grupo alquilo C1-C18, preferiblemente grupo alquilo C1-C12. Son más preferidos los radicales heterocicliil-alquilo(C1-C4).

El término "alcoxi" se refiere a radicales en los que un grupo "alquilo", "cicloalquilo C3-C8", "arilo", "heteroarilo" y/o "heterociclilo" está unido por un átomo de oxígeno (grupo -O-), donde "alquilo", "cicloalquilo C3-C8", "arilo", "heteroarilo" y "heterociclilo" tienen los significados como se definen en la presente memoria.

El término "halógeno", "átomo de halógeno" o "sustituyente halógeno" (Hal-) se refiere a uno, cuando sea adecuado, una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro), o yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren respectivamente a 2, 3 y 4 sustituyentes, donde cada sustituyente se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

"Halógeno" preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término "sustituido" en relación con "alquilo", en particular alquilo C1-C6, alquilo C1-C12, alquilo C1-C18, alquilo C8-C30, "cicloalquilo C3-C8", "arilo", "heteroarilo", "heterociclilo", "heterociclo" y "alcoxi", salvo que se defina explícitamente otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones, significa el reemplazo/sustitución independiente de uno o más átomos de hidrógeno por un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en "NO<sub>2</sub>, -NO, -CN, -OH, halógeno, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -SO<sub>3</sub>H, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CHO, -CHNOH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -C(NH<sub>2</sub>)=NH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OSO<sub>3</sub>H, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -NH-(alquilo C1-C12), -N(alquilo C1-C12)<sub>2</sub>, -NH-arilo, -N(arilo)<sub>2</sub>, -N-A5A6, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=N-(alquilo C1-C12), -C(NH<sub>2</sub>)=N-(alquilo C1-C12), -NH-C(NH<sub>2</sub>)=N-arilo, -C(NH<sub>2</sub>)=N-arilo, -OP(O)(O-(alquilo C1-C12))<sub>2</sub>, -OP(O)(O-arilo)<sub>2</sub>, -OP(O)(O-heteroarilo)<sub>2</sub>, -OP(O)(O-A7)(O-A8), -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-C8), -O-heterociclilo, -S-(alquilo C1-C12), -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-(cicloalquilo C3-C8), -S-heterociclilo, -SO-(alquilo C1-C12), -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO-(cicloalquilo C3-C8), -SO-heterociclilo, -SO<sub>2</sub>-(alquilo C1-C12), -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-(cicloalquilo C3-C8), -SO<sub>2</sub>-heterociclilo, -SO<sub>3</sub>-(alquilo C1-C12), -SO<sub>3</sub>-arilo, -SO<sub>3</sub>-heteroarilo, -SO<sub>3</sub>-(cicloalquilo C3-C8), -SO<sub>3</sub>-heterociclilo, -OC(O)-(alquilo C1-C12), -OC(O)-(cicloalquilo C3-C8), -OC(O)-arilo, -OC(O)-heterociclilo, -OC(O)-heteroarilo, -C(O)-(alquilo C1-C12), -C(O)-(cicloalquilo C3-C8), -C(O)-arilo, -C(O)-heterociclilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)O-(alquilo C1-C12), -C(O)O-(cicloalquilo C3-C8), -C(O)O-arilo, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -OC(O)NH-(alquilo C1-C12), -OC(O)NH-(cicloalquilo C3-C8), -OC(O)NH-arilo, -OC(O)NH-heteroarilo, -OC(O)NH-heterociclilo, -OC(O)N-A1A2, -OC(O)N-heterociclilo, -C(O)NH-(alquilo C1-C12), -C(O)NH-(cicloalquilo C3-C8), -C(O)NH-arilo, -C(O)NH-heteroarilo, -C(O)NH-heterociclilo" donde A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en "alquilo C1-C12, cicloalquilo C3-C8, arilo, heteroarilo, heterociclilo".

Para el propósito de la presente invención, los términos indicados para la explicación del grupo anterior de microorganismos, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones, siempre tienen los siguientes significados:

El término "hongos" u "hongo" se pretende que comprenda todos los miembros unicelulares y/o multicelulares conocidos del reino de los hongos, tales como Chytridiomycota, Zygomycota, Glomeromycota, Ascomycota y/o Basidiomycota, así como además Myxomycota, Oomycota y/o Hypochytriumycota.

Los ejemplos de dichos hongos son *Absidia* spp., *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Aspergillus* spp., *Bipolaris* spp., *Candida* spp., *Cladophialophora* spp., *Cladosporium* spp., *Coccidioides* spp., *Coniothyrium* spp., *Cryptococcus* spp., *Cunninghamella* spp., *Curvularia* spp., *Epidermophyton* spp., *Exophiala* spp., *Exserohilum* spp., *Fonsecaea* spp., *Fusarium* spp., *Histoplasma* spp., *Lacazia* spp., *Lasiodiplodia* spp., *Leptosphaeria* spp., *Madurella* spp., *Microsporium* spp., *Mucor* spp., *Mucorales* spp., *Neotestudina* spp., *Ochroconis* spp., *Onychocola* spp., *Paecilomyces* spp., *Paracoccidioides* spp., *Penicillium* spp., *Phialophora* spp., *Pseudallesheria* spp., *Pyrenochaeta* spp., *Rhizomucor* spp., *Rhizopus* spp., *Scedosporium* spp., *Scopulariopsis* spp., *Scytalidium* spp., *Sporothrix* spp., *Trichophyton* spp. y/o *Wangiella* spp.

Otros ejemplos de dichos hongos son *Absidia corymbifera*, *Acremonium falciforme*, *Acremonium recifei*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Bipolaris australiensis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cladophialophora bantiana*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Coniothyrium fuckelii*, *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea compacta*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, *Histoplasma capsulatum capsulatum*, *Histoplasma capsulatum duboisii*, *Lacazia loyai*, *Lasiodiplodia theobromae*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Madurella grisea*, *Madurella mycetomatis*, *Microsporium audouinii*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Neotestudina rosatii*, *Ochroconis gallopava*, *Onychocola Canadensis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phialophora parasitica*, *Phialophora repens*, *Phialophora verrucosa*, *Pseudallesheria boydii*, *Pyrenochaeta romeroi*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus oryzae*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium inflatum*, *Scedosporium prolificans*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans* y/o *Wangiella dermatitidis*.

Para el propósito de la presente invención, el término "tratamiento" también se pretende que incluya tratamiento profiláctico o alivio.

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas en mamíferos, que son causadas por microorganismos, donde el microorganismo es un hongo y se selecciona del grupo que consiste en "*Absidia* spp., *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Aspergillus* spp., *Bipolaris* spp., *Candida* spp., *Cladophialophora* spp., *Cladosporium* spp., *Coccidioides* spp., *Coniothyrium* spp., *Cryptococcus* spp., *Cunninghamella* spp., *Curvularia* spp., *Epidermophyton* spp., *Exophiala* spp., *Exserohilum* spp., *Fonsecaea* spp., *Fusarium* spp., *Histoplasma* spp., *Lacazia* spp., *Lasiodiplodia* spp., *Leptosphaeria* spp., *Madurella* spp., *Microsporium* spp., *Mucor* spp., *Mucorales* spp., *Neotestudina* spp., *Ochroconis* spp., *Onychocola* spp., *Paecilomyces* spp., *Paracoccidioides* spp., *Penicillium* spp., *Phialophora* spp., *Pseudallesheria* spp., *Pyrenochaeta* spp., *Rhizomucor* spp., *Rhizopus* spp., *Scedosporium*

spp., Scopulariopsis spp., Scytalidium spp., Sporothrix spp., Trichophyton spp. y/o Wangiella spp". Más preferiblemente, el hongo se selecciona del grupo que consiste en "Absidia spp., Aspergillus spp., Bipolaris spp., Candida spp., Cryptococcus spp., Cunninghamella spp., Exophiala spp., Fusarium spp., Paecilomyces spp., Rhizopus spp. y/o Scedosporium spp". Lo más preferiblemente, el hongo se selecciona del grupo que consiste en "Absidia corymbifera, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus terreus, Bipolaris australiensis, Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Cryptococcus gattii, Cryptococcus neoformans, Cunninghamella bertholletiae, Exophiala jeanselmei, Exophiala spinifera, Fusarium solani, Paecilomyces lilacinus, Rhizopus oryzae, Scedosporium apiospermum y/o Scedosporium prolificans. Incluso más preferiblemente, el derivado de alquilfosfolípido se selecciona del grupo que consiste en: "compuesto 1, 4 y/o compuesto 5".

Están contemplados todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, sea en una mezcla o en una forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereoisómeros. Las mezclas pueden tener cualquier relación de mezcla deseada de los estereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros quirales y que se encuentran como racematos o como mezclas de diastereoisómeros, se pueden fraccionar por métodos conocidos en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereoisómeros. La separación de los compuestos de la invención puede tener lugar por separación en columna en fases quirales o no quirales, o por recristalización en un disolvente opcionalmente ópticamente activo o con el uso de un ácido o base ópticamente activo, o por derivatización con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y posterior eliminación del radical.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros del doble enlace como isómeros E o Z "puros", o en forma de mezclas de estos isómeros del doble enlace.

Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de los tautómeros.

Los compuestos de la invención, si tienen un grupo suficientemente básico, tal como por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, se pueden convertir en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, hidroclozuros, cloruros, hidrobromuros, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas con los compuestos de la invención puede ser además un múltiplo de uno entero o no entero.

Los compuestos de la invención, si contienen un grupo suficientemente ácido, tal como, por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o fenólico, se pueden convertir con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amoníaco, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletildiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas con los compuestos de la invención puede ser además un múltiplo de uno entero o no entero.

Igualmente, los compuestos de la invención pueden estar en forma de sus solvatos y, en particular, hidratos que se pueden obtener, por ejemplo, por cristalización en un disolvente o disolución acuosa. Además, se pueden combinar una, dos, tres o cualquier número de moléculas de solvato o agua con los compuestos de la invención para dar solvatos e hidratos.

En una realización preferida, los compuestos de la invención están disponibles en forma de sus hidratos, con cualquier número de moléculas de agua combinadas/complejadas con los mismos, incluyendo relaciones de números enteros y no enteros, tales como 1:0,5; 1:1; 1:1,5; 1:2; 1:2,5; 1:3; 1:3,5; 1:4 etc.

Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que existen en diferentes estados de orden que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diferentes modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir mucho en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas polimórficas y además algunas modificaciones pueden ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se debe considerar que pertenecen a la invención.

Los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas en mamíferos que son causadas por microorganismos, en particular el microorganismo seleccionado del grupo que consiste en "hongos".



Para el propósito de la presente invención, se pretende que estén comprendidas todas las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas conocidas en mamíferos causadas por hongos.

Los ejemplos de dichas enfermedades fúngicas y/o afecciones fisiopatológicas son aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromoblastomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatomicosis, dermatofitosis, histoplasmosis, lobomicosis, mucormicosis, micetoma, queratitis micótica, oculomicosis, onicomosis, otomicosis, paracoccidioidomicosis, feohifomicosis, piedra, pitiriasis versicolor, rinospordiosis, esporotricosis, tiña de la barba, tiña del cuero cabelludo, tiña corporal, tiña crural, tiña favosa, tiña negra, tiña del pie, tiña ungueal y/o zigomicosis así como sus diferentes formas y subformas.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas en mamíferos causadas por microorganismos, donde la enfermedad y/o afección fisiopatológica se selecciona del grupo que consiste en "aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromoblastomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatomicosis, dermatofitosis, histoplasmosis, lobomicosis, mucormicosis, micetoma, queratitis micótica, oculomicosis, onicomosis, otomicosis, paracoccidioidomicosis, feohifomicosis, piedra, pitiriasis versicolor, rinospordiosis, esporotricosis, tiña de la barba, tiña del cuero cabelludo, tiña corporal, tiña crural, tiña favosa, tiña negra, tiña del pie, tiña ungueal, zigomicosis".

Como se ilustra más arriba, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas en mamíferos como se definen en la presente memoria. Se pueden administrar a diferentes especies de mamíferos, incluyendo el ser humano.

Para el propósito de la presente invención, se considera que están comprendidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan del grupo que consiste en "seres humanos, animales domésticos, ganado bovino, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, potro, burro, mula, mulo, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata, ratón". Más preferiblemente, dichos mamíferos son seres humanos.

En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

Dependiendo del propósito del uso combinado, dicha sustancia farmacológicamente activa adicional puede ser otro derivado de alquilfosfolípido (los compuestos de la invención y/o derivados de alquilfosfolípidos conocidos, tales como perifosina y/u otros "agentes terapéuticos adecuados" útiles en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes. La selección y combinación de la o las sustancias farmacológicamente activas adicionales la puede realizar fácilmente el experto en la técnica basándose en su conocimiento y dependiendo del propósito del uso combinado y las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas a las que se dirige).

Los "agentes terapéuticos adecuados" mencionados antes incluyen benznidazol (N-bencil-2-nitroimidazol-1-il-acetamida; número de registro CAS: 22994-85-0); nifurtimox [1,1-dióxido de 3-metil-4-(5-nitrofurfuril-idenamino)tetrahidro-1,4-tiazina; número de registro CAS: 23256-30-6]; anfotericina B [ácido (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-amino-3,6-didesoxi-beta-D-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-carboxílico; número de registro CAS: 1397-89-3]; anfotericina B liposomal (AmBisome™; Gilead Sciences, Inc., Astellas Pharma US, Inc.), sitamaquina (N,N-dietil-N'-(6-metoxi-4-metil-8-quinolinil)-1,6-hexanodiamina; número de registro CAS: 57695-04-2) y/o paromomicina [O-2-amino-2-desoxi-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-[O-2,6-diamino-2,6-didesoxi-beta-L-idopiranosil-(1-3)-beta-D-ribofuranosil-(1-5)]-2-desoxi-D-estreptamina; número de registro CAS: 7542-37-2] y preferiblemente, un "agente terapéuticamente adecuado" se selecciona del grupo que consiste en estos agentes.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR, *Guía de Referencia Médica*) o como determine de otra forma el experto en la técnica.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes, en forma de un medicamento, donde dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En otra realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes en forma de un medicamento, donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después de tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En una realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes, en forma de un medicamento, donde dicho medicamento comprende al menos un compuesto de la invención y al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional seleccionada del grupo que consiste en "benznidazol (N-bencil-2-nitroimidazol-1-il-acetamida);

nifurtimox [1,1-dióxido de 3-metil-4-(5-nitrofurfuril-idenamino)tetrahidro-1,4-tiazina]; anfotericina B [ácido (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-amino-3,6-didesoxi-beta-D-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-carboxílico]; anfotericina B liposomal, sitamaquina (N,N-dietil-N'-(6-metoxi-4-metil-8-quinolinil)-1,6-hexanodiamina; número de registro CAS: 57695-04-2) y/o paromomicina [O-2-amino-2-desoxi-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-[O-2,6-diamino-2,6-didesoxi-beta-L-idopiranosil-(1-3)-beta-D-ribofuranosil-(1-5)]-2-desoxi-D-estreptamina].

En otra realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes en forma de un medicamento, donde el medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención se aplica antes y/o durante y/o después de tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional seleccionada del grupo que consiste en "benznidazol (N-bencil-2-nitroimidazol-1-il-acetamida); nifurtimox [1,1-dióxido de 3-metil-4-(5-nitrofurfuril-idenamino)tetrahidro-1,4-tiazina]; anfotericina B [ácido (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-amino-3,6-didesoxi-beta-D-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-carboxílico]; anfotericina B liposomal, sitamaquina (N,N-dietil-N'-(6-metoxi-4-metil-8-quinolinil)-1,6-hexanodiamina; número de registro CAS: 57695-04-2) y/o paromomicina [O-2-amino-2-desoxi-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-[O-2,6-diamino-2,6-didesoxi-beta-L-idopiranosil-(1-3)-beta-D-ribofuranosil-(1-5)]-2-desoxi-D-estreptamina].

En un aspecto adicional más, el objeto de la invención se ha resuelto sorprendentemente usando derivados de alquilfosfolípidos seleccionados del grupo que consiste en "perifosina (fosfato de octadecil-1,1-dimetil-piperidino-4-ilo)" en forma de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes en mamíferos, que son causadas por microorganismos ilustrados de diversos modos en la presente memoria, donde dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional seleccionada del grupo que consiste en "benznidazol (N-bencil-2-nitroimidazol-1-il-acetamida); nifurtimox [1,1-dióxido de 3-metil-4-(5-nitrofurfuril-idenamino)tetrahidro-1,4-tiazina]; anfotericina B [ácido (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-amino-3,6-didesoxi-beta-D-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-carboxílico]; anfotericina B liposomal, sitamaquina (N,N-dietil-N'-(6-metoxi-4-metil-8-quinolinil)-1,6-hexanodiamina; número de registro CAS: 57695-04-2) y/o paromomicina [O-2-amino-2-desoxi-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-[O-2,6-diamino-2,6-didesoxi-beta-L-idopiranosil-(1-3)-beta-D-ribofuranosil-(1-5)]-2-desoxi-D-estreptamina]" y un derivado de alquilfosfolípido seleccionado del grupo que consiste en "perifosina (fosfato de octadecil-1,1-dimetil-piperidino-4-ilo)".

En un aspecto adicional más, el objeto de la invención se ha resuelto sorprendentemente usando derivados de alquilfosfolípidos seleccionados del grupo que consiste en "perifosina (fosfato de octadecil-1,1-dimetil-piperidino-4-ilo)" en forma de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes en mamíferos, que son causadas por microorganismos ilustrados de diversos modos en la presente memoria, donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después de tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional seleccionada del grupo que consiste en "benznidazol (N-bencil-2-nitroimidazol-1-il-acetamida); nifurtimox [1,1-dióxido de 3-metil-4-(5-nitrofurfuril-idenamino)tetrahidro-1,4-tiazina]; anfotericina B [ácido (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-amino-3,6-didesoxi-beta-D-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-carboxílico]; anfotericina B liposomal, sitamaquina (N,N-dietil-N'-(6-metoxi-4-metil-8-quinolinil)-1,6-hexanodiamina; número de registro CAS: 57695-04-2) y/o paromomicina [O-2-amino-2-desoxi-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-[O-2,6-diamino-2,6-didesoxi-beta-L-idopiranosil-(1-3)-beta-D-ribofuranosil-(1-5)]-2-desoxi-D-estreptamina].

En una realización preferida, los compuestos de la invención o los derivados de alquilfosfolípidos seleccionados del grupo que consiste en "perifosina (fosfato de octadecil-1,1-dimetil-piperidino-4-ilo)" se usan para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes en forma de un kit farmacéutico, donde dicho kit farmacéutico comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional como se describe en la presente memoria.

Los compuestos de la invención se caracterizan sorprendentemente por su acción mejorada y/o eficacia mejorada contra los diferentes hongos, así como en el tratamiento de las respectivas enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas de los mismos. Debido a su acción sorprendentemente fuerte y/o eficacia, los compuestos de la invención se pueden administrar ventajosamente con dosis menores comparados con otros APL conocidos pero menos potentes u otros agentes terapéuticos relevantes, mientras que todavía se logran los efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, dicha reducción de la dosis se puede traducir en menos o incluso en que no haya efectos adversos del medicamento.

Además, los compuestos de la invención son sorprendentemente menos citotóxicos que los APL conocidos u otros agentes terapéuticos relevantes, mientras que son de potencia al menos equivalente si no superior. Por lo tanto, el

uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas antes, incluso con dosis no reducidas, puede conducir a menos o incluso a que no haya efectos adversos del medicamento.

5 Además, los compuestos de la invención son sorprendentemente menos embriotóxicos o incluso no son embriotóxicos en absoluto comparados con los APL conocidos u otros agentes terapéuticos relevantes, mientras que son de potencia al menos equivalente si no superior. La embriotoxicidad es la capacidad de una sustancia para causar daño/ser tóxica para los embriones, produciendo el desarrollo anormal o la muerte.

10 Además, el uso combinado de los compuestos de la invención, y también la perifosina con agentes terapéuticos convencionales conocidos (p. ej., benznidazol, nifurtimox, anfotericina B, anfotericina B liposomal y/o paromomicina) en el tratamiento de las enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas mencionadas en la presente memoria, se caracteriza sorprendentemente por una eficacia superior comparado con el tratamiento (convencional) con un solo agente terapéutico individual.

15 Además, dicho tratamiento de combinación permite sorprendentemente una reducción de la dosis de los agentes terapéuticos adicionales (p. ej., benznidazol, nifurtimox, anfotericina B, anfotericina B liposomal y/o paromomicina) aplicados comparado con su uso individual, mientras que son de eficacia equivalente si no superior. Además, dicha reducción de la dosis se puede traducir en menos o incluso en que no haya efectos adversos del medicamento.

Además, dicho tratamiento de combinación permite sorprendentemente una reducción significativa del tiempo, es decir, cursos de tratamiento más cortos, lo cual es ventajoso desde el punto de vista de la observancia del paciente y los aspectos económicos de la asistencia sanitaria.

20 Los compuestos derivados de alquilfosfolípidos descritos en la presente memoria y/o sustancias farmacológicamente activas adicionales adecuadas se pueden administrar de una forma conocida. La vía de administración puede ser así cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo al sitio de acción adecuado o deseado, por ejemplo, vía oral o no oral, en particular, vía tópica, transdérmica, pulmonar, rectal, intravaginal, nasal o parenteral o por implantación. Se prefiere la administración oral.

25 Los compuestos derivados de alquilfosfolípidos descritos en la presente memoria y/o cuando sea adecuado sustancias farmacológicamente activas adicionales, se convierten en una forma que se puede administrar y se mezclan cuando sea adecuado con vehículos o diluyente farmacéuticamente aceptables. Los excipientes y vehículos adecuados se describen por ejemplo en Zanolwiak P, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 2005, Pharmaceutical Dosage Forms, 1-33; Spiegel AJ et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1963, 52: 917-927; Czetsch-Lindenwald H, *Pharm. Ind.* 1961, 2: 72-74; Fiedler HP, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete* 2002, Editio Cantor Verlag, p65-68.

35 La administración oral puede tener lugar, por ejemplo, en forma sólida como comprimido, cápsula, cápsula de gel, comprimido recubierto, granulación o polvo, pero también en forma de una disolución bebible. Los compuestos derivados de alquilfosfolípidos descritos en la presente memoria, para administración oral se pueden combinar con excipientes y vehículos fisiológicamente tolerados, usados habitualmente, tales como, por ejemplo, goma arábica, talco, almidón, azúcares tales como, por ejemplo, manitol, metilcelulosa, lactosa, gelatina, agentes tensioactivos, estearato de magnesio, ciclodextrinas, vehículos acuosos o no acuosos, diluyentes, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, conservantes y agentes de sabor (p. ej., aceites esenciales). Los compuestos derivados de alquilfosfolípidos descritos en la presente memoria también se pueden dispersar en una micropartícula, p. ej., nanopartícula, composición.

40 La administración no oral puede tener lugar, por ejemplo, por inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular de disoluciones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o aceitosas, mediante implantes o por pomadas, cremas o supositorios. La administración como forma de liberación sostenida también es posible cuando sea adecuado. Los implantes pueden comprender materiales inertes, p. ej., polímeros biodegradables o siliconas sintéticas tales como, por ejemplo, caucho de siliconas. La administración intravaginal es posible, por ejemplo, mediante anillos vaginales. La administración intrauterina es posible, por ejemplo, mediante diafragmas y otros dispositivos intrauterinos adecuados. Se proporciona además administración transdérmica, en particular mediante una formulación adecuada para este propósito y/o medios adecuados tales como, por ejemplo, parches.

45 La dosificación puede variar en un intervalo amplio, dependiendo del tipo y/o gravedad de la enfermedad y/o afección fisiopatológica, el modo de administración, la edad, género, peso corporal y sensibilidad del sujeto a tratar. Depende de la capacidad del experto determinar una "cantidad farmacológicamente activa" de un compuesto derivado de alquilfosfolípido como se discute en la presente memoria y/o sustancia farmacológicamente activa adicional. La administración puede tener lugar en una sola dosis o una pluralidad de dosificaciones separadas.

50 Una dosis unitaria adecuada es, por ejemplo, de 0,001 mg a 100 mg de principio activo, es decir, al menos un compuesto derivado de alquilfosfolípido como se describe en la presente memoria y, cuando sea adecuado, al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional, por kg de peso corporal de un paciente.

Síntesis química

## ES 2 437 996 T3

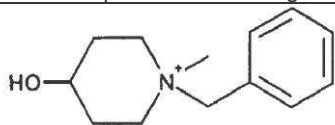
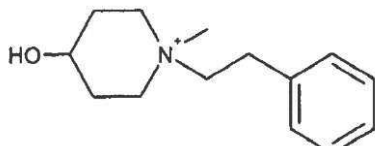

La síntesis de los compuestos derivados de alquilfosfolípidos como se describen en la presente memoria, es un procedimiento bien descrito en la técnica anterior y conocido para el experto en la técnica por su conocimiento experto. En este contexto, se hace referencia expresamente a la siguiente bibliografía de patentes, así como a la bibliografía citada en las mismas: EP 0108565 A2; WO 87/03478; US 5.980.915; US 6.254.879; US 6.506.393; US 6.172.050; US 6.479.472; US 5.449.798; US 5.958.906.

A continuación, se dan más detalles de las síntesis de los grupos de cabeza y cola específicos. Para evitar dudas, se indica explícitamente que los diferentes restos R nombrados en la sección de síntesis química no se corresponden con los definidos antes para la fórmula (I) y subconjuntos específicos. Por lo tanto, pueden diferir o tener el mismo significado.

10 B)

Se sintetizaron otros grupos de cabeza que contienen nitrógeno por metilación (véase la tabla 2 y procedimiento general 2).

Tabla 2

Compuesto	Grupo de cabeza que contiene nitrógeno metilado
1	
4	
17	

15 Procedimiento general 2:

donde R3 representa un derivado de colina y R4 representa los radicales alquilo sustituidos y/o no sustituidos descritos en la presente memoria.

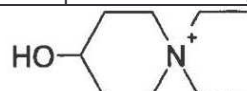
Se ponen 0,5 mol del derivado de colina y 125 ml de CH<sub>3</sub>CN en un recipiente de reacción. Se añaden gota a gota 0,5 mol de éster metílico del ácido p-toluenosulfónico en 125 ml de CH<sub>3</sub>CN mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 10°C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se calienta a reflujo durante otros 30 min y se enfría a temperatura ambiente. Se aísla el sólido resultante ("tosilado") (en atmósfera inerte si se aplica), se cristaliza en 125 ml de isopropanol y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vacío. Los rendimientos varían de 40 a 60%.

Alternativamente, se pueden usar también halogenuros de metilo para la metilación.

25 C)

Se sintetizaron otros grupos de cabeza que contienen nitrógeno por etilación (véase la tabla 3 y procedimiento general 3).

Tabla 3

Compuesto	Grupo de cabeza que contiene nitrógeno metilado
5	

30 Procedimiento general 3:

donde R5 representa un derivado de colina y R6 representa los radicales alquilo sustituidos y/o no sustituidos descritos en la presente memoria.

Se ponen 0,5 mol del derivado de colina y 125 ml de CH<sub>3</sub>CN en un recipiente de reacción. Se añaden gota a gota

0,5 mol de bromuro de etilo en 125 ml de CH<sub>3</sub>CN mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 10°C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se calienta a reflujo durante otros 30 min y se enfría a temperatura ambiente. Se aísla el sólido resultante ("bromuro") (en atmósfera inerte si se aplica), se recristaliza en 125 ml de isopropanol y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vacío. Los rendimientos varían de 40 a 60%.

5 Alternativamente, también se puede usar yoduro de etilo.

D)

Se pueden usar como se ilustra los diferentes grupos de cola lipófilos que se unen al resto fosfato, en las siguientes formas (véase la tabla 4).

Tabla 4

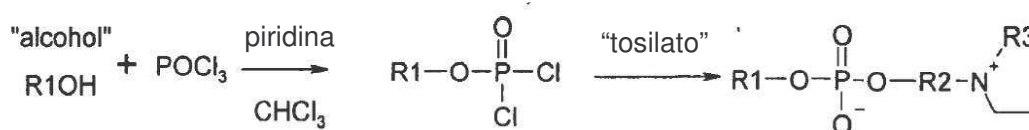
Compuesto	Grupo de cola lipófilo
1, 5, 17	Cadenas alquilo saturada: C16, C18 Cadenas alquilo insaturadas: C20, C22

10

E)

Los compuestos derivados de alquilfosfolípidos 1, 4, 5, 17, se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general 4 mencionado a continuación, donde "tosilato" indica el nitrógeno que contiene grupo de cabeza y "alcohol" indica el grupo de cola lipófilo.

15 Procedimiento general 4:



20

En un recipiente de reacción se ponen 0,1 mol de POCl<sub>3</sub> en 50 ml de cloroformo y se enfría en un baño de hielo. Se añade gota a gota una disolución de 0,9 mol de "alcohol" y 32 ml de piridina en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la disolución de POCl<sub>3</sub>, mientras se mantiene la temperatura entre 5-12°C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añaden 0,12 mol de "tosilato", se enfría a 10°C y se añaden gota a gota 40 ml de piridina a esta disolución. La mezcla se agita durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se añaden 15 ml (T<20°C) y se continúa agitando durante otros 30 min. La mezcla se lava con 200 ml de H<sub>2</sub>O:MeOH (1:1 v/v), 200 ml de HCl al 3%:MeOH (1:1 v/v) y 200 ml de H<sub>2</sub>O:MeOH (1:1 v/v). La fase orgánica se concentra a vacío (se añade isopropanol con el fin de disminuir la espuma). El producto bruto se recristaliza en 200 ml de metiletilcetona. El sólido resultante se calienta en 150 ml de EtOH, se filtra, se enfría durante 4 h a 5-7°C y se filtra otra vez. Se añaden 85 g de Amberlite MB3 al filtrado y se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Después de filtrar, la disolución transparente se concentra a vacío y se recristaliza en 150 ml de metiletilcetona. Si es aplicable, el producto se purifica por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> (25%) 80:25:5). Los rendimientos varían de 25 a 50%.

25

La invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos, pero sin estar restringida a los mismos.

### 30 Ejemplos

I) Síntesis/caracterización fisicoquímica de compuestos derivados de alquilfosfolípidos seleccionados

Ejemplo 1: Compuesto 1

Éster de 1-bencil-1-metil-piperidin-4-ilo del ácido fosfórico

35

Se obtuvieron 3,1 g del compuesto 1 partiendo del hexadecan-1-ol y 1-bencilpiperidina-4-ol de acuerdo con el procedimiento general 4, después de metilar el 1-bencilpiperidina-4-ol de acuerdo con el procedimiento general 2.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 300 K): δ = 7,59 (2H, d), 7,47-7,40 (3H, m), 4,78 (2H, s ancho), 4,55 (1 H, s ancho), 3,86-3,77 (4H, m), 3,56 (2H, d), 3,13 (3H, s), 2,27 (2H, d), 2,13 (2H, t), 1,57 (2H, quintete), 1,31-1,18 (26H, m), 0,88 (3H, t) ppm.

ESI-MS: encontrado: m/z 510,4 [M+H], calculado: 510,7 g/mol

40 Ejemplo 4: Compuesto 4

Éster de hexadecilo y 1-metil-1-fenetil-piperidin-4-ilo del ácido fosfórico

Se obtuvieron 6,3 g (12%) del compuesto 4 partiendo de hexadecan-1-ol y 1-metil-1-fenetil-piperidina-4-ol de acuerdo con el procedimiento general 4, después de metilar el 1-fenetil-piperidina-4-ol de acuerdo con el procedimiento general 2.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 300 K): δ = 7,34-7,22 (5H, m), 4,49 (1H, s ancho), 3,80 (2H, q), 3,77-3,58 (6H, m), 3,29 (3H, s), 3,10 (2H, dd), 2,24 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,59 (2H, quintete), 1,31-1,19 (26H, m), 0,88 (3H, t) ppm.

ESI-MS: encontrado: m/z 524,4 [M+H], calculado: 524,8 g/mol

Ejemplo 5: Compuesto 5

Éster de 1,1-dietil-piperidin-4-ilo y octadecilo del ácido fosfórico

- 10 Se obtuvieron 6,9 g (14%) de compuesto 5 partiendo de octadecan-1-ol y 1-etil-piperidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento general 4 después de alquilar el 1-etil-piperidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento general 3.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 300 K): δ = 4,50 (1 H, s ancho), 3,81 (2H, q), 3,71 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,51 (2H, q), 3,46 (2H, q), 2,25-2,09 (4H, m), 1,58 (2H, quintete), 1,38-1,21 (36H, m), 0,88 (3H, t) ppm

ESI-MS: encontrado: m/z 490,6 [M+H]<sup>+</sup>/ calculado: 490,8 g/mol

- 15 Se recogen los datos fisicoquímicos de compuestos derivados de alquilfosfolípidos ilustrados adicionales en la siguiente tabla 5:

Tabla 5: compuestos derivados de alquilfosfolípidos ilustrados con esquemas de síntesis y datos de MS:

Nº	Esquemas de síntesis	[M+H] (calculado)	ESI-MS encontrado (M+H) <sup>+</sup>
17	2, 4	516,8	516,5
75		434,6	434,5
98		462,7	462,3
116		462,7	462,4
138		448,7	448,3
146		476,7	476,5
169		460,7	460,5
195		538,8	538,5
197		538,8	538,5
213		550,8	550,4
215		504,7	504,5
233		614,9	614,4

II) Ensayo para evaluar la citotoxicidad contra líneas celulares de mamífero

- 20 Se evaluó como sigue la citotoxicidad de compuestos seleccionados de la invención contra diferentes líneas celulares de mamíferos.

Se usaron líneas de células tumorales humanas KB/HeLa (ATCC CCL17, carcinoma de cuello uterino humano), PC3 (ATCC CRL1435, carcinoma de próstata humano) y RKOp21 (adenocarcinoma de colon humano; Schmidt et al., *Oncogene* 2000,19: 2423-2429) en un ensayo de cribado de XTT automático para la evaluación de la citotoxicidad.

- 25 Se pueden ensayar otras líneas celulares de mamífero en el ensayo de cribado de XTT automático para evaluar la citotoxicidad de FDCP-1 (DSMZ ACC 368, médula ósea de ratón), H9c2 (2-1) (ECACC 88092904, corazón de ratón), L8 (ECACC 95102434, músculo esquelético de rata), C2C12 (ECACC 91031101, músculo esquelético de ratón), CHO (ECACC 85050302, ovario de hámster chino), NRK-52E (ECACC 87012902, riñón de rata), NRK-49F (ECACC 86101301, riñón de rata), MDCK (ECACC 84121903/ATCC CCL-34, riñón canino de cocker spaniel), HepG2 (ATCC HB-8065, carcinoma hepatocelular humano), NIH3T3 (ATCC CRL-1658, fibroblasto de ratón), HaCaT (Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), queratinocito humano) como células primarias, tal como hepatocitos primarios de rata.
- 30

El ensayo de XTT cuantifica la actividad metabólica celular que se correlaciona con la viabilidad celular y el número de células. Los compuestos de ensayo (compuestos seleccionados de la invención y sustancias conocidas como controles) se disuelven en medio de cultivo a 600 µM y se añade a las células tumorales en 10 concentraciones diferentes en una forma semilogarítmica empezando en 100 µM como la concentración más alta.

- 5 48 h más tarde se cuantifica la actividad metabólica celular de las células tratadas con compuestos de ensayo por medición de la absorbancia a 490 nm (conversión del colorante XTT) en comparación con las células de control no tratadas (100% de viabilidad).

10 Se cultivaron células KB/HeKa y PC3 en medio RPMI 1640 (Gibco, nº de cat. 42401-018) complementado con suero de ternero fetal inactivado con calor al 10% (FCS, Biochrom AG, nº de cat. S0115), L-glutamina 2 mM (Gibco, nº de cat. 25030-24) y penicilina-estreptomicina al 2% (PenStrep, Gibco, nº de cat. 15140-122). Se cultivaron células RKOp21 en medio DMEM + GlutaMAXTM-1 (Gibco, nº de cat. 61965-026) complementado con suero de ternero fetal inactivado con calor al 10% (FCS, Biochrom AG, nº de cat. S0115), L-glutamina 2 mM (Gibco, nº de cat. 25030-24), penicilina-estreptomicina al 2% (PenStrep, Gibco, nº de cat. 15140-122) y 1% de HEPES 1 M (Gibco, nº de cat. 15630-056). Todas las células se cultivaron a 37°C en aire humidificado, con CO<sub>2</sub> al 5%.

- 15 El primer día del experimento, las células se recogieron de los cultivos en fase exponencial por tripsinización, se contaron y se cultivaron en placa en placas de microvaloración de fondo plano de 96 pocillos dependiendo de la línea celular, como se cita a continuación:

Línea celular	Número/pocillo	Volumen/pocillo
KB/HeLa	2500	125 µl
PC3	6000	125 µl
RKOp21	6000	125 µl

- 20 Después de 24 h de recuperación para permitir que las células volvieran al crecimiento exponencial, los compuestos de ensayo se diluyeron inmediatamente antes de usar y se transfirieron en volúmenes de 25 µl a los pocillos.

25 Después de 2 días de exposición continua al fármaco se añadieron a los pocillos 50 µl de disolución de XTT-PMS recién preparada {2% de PMS 0,386 mg/ml (metilsulfato de N-metil-dibenzopirazina; Sigma, nº de cat. P9625) en PBS + 98% de XTT 1 mg/ml (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazolio de sodio; Serva, nº de cat. 38450) en medio RPMI 1640 sin rojo fenol} a los pocillos. Para medir la proporción de células vivas, las células se incubaron durante 3 h con reactivo XTT-PMS a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, atmósfera humidificada, para permitir la formación de la sal de formazán. La cantidad de sal de formazán soluble producida por reducción celular de XTT se cuantifica midiendo la absorbancia a 490 nm usando un lector de placa Biomek® 2000 ELISA.

- 30 El % de inhibición (citotoxicidad) de cada compuesto de ensayo se calculó en relación a las células de control no tratadas. Se generaron las curvas de inhibición y se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> usando el programa GraphPad Prism.

En la siguiente tabla 6 se presentan los resultados de citotoxicidad (valores de CI<sub>50</sub>) obtenidos para compuestos seleccionados de la invención en comparación con los ejemplos de la técnica anterior (perifosina).

Tabla 6: Resultados del ensayo de citotoxicidad para líneas células de mamífero RKOp21, KB/HELA y PC3 (valores de CI<sub>50</sub> para un número de compuestos de ejemplo seleccionados)

Compuesto	RKOp21 [CI <sub>50</sub> (µM)]	PC3 [CI <sub>50</sub> (µM)]	KB/HELA [CI <sub>50</sub> (µM)]
17	32,47	18,28	16,59
85	>100	32,90	43,66
86	>100	>100	75,64
116	39,97	50,25	37,72
185	>100	30,36	>100
200	>100	34,52	66,38
203	>100	63,12	>100
258	>100	> 100	>100
262	>100	31,25	10,10
282	>100	>100	>100
302	>100	>100	>100
perifosina	3,31	3,22	2,37

- 35 El resultado presentado en la tabla 6 demuestra claramente la menor citotoxicidad favorable de los compuestos seleccionados de la invención comparados con el compuesto de la técnica anterior perifosina.

III) Ensayo para evaluar la embriotoxicidad contra líneas celulares de mamífero

La interacción de productos químicos con el proceso de diferenciación durante el desarrollo fetal puede producir embriotoxicidad. El modelo del ensayo de embriocitoblastos (EST) in vitro tiene el potencial de cribar los compuestos químicos in vitro según su capacidad para interaccionar y alterar este proceso de diferenciación.

- 5 Puesto que el primer órgano que se forma durante la organogénesis es el corazón, se ha documentado la diferenciación de embriocitoblastos de ratón (línea de embriocitoblastos pluripotentes D3) en cardiomiocitos in vitro. El proceso in vitro para la diferenciación en células contráctiles cardíacas está bien caracterizado y muy estandarizado. En presencia de mLIF (factor inhibidor de la leucemia en ratón) las células D3 se pueden mantener en el estado indiferenciado como una línea celular continua. En ausencia del mLIF, las células de los cuerpos embrionarios que posteriormente se diferencian de forma espontánea en cardiomiocitos funcionales y contráctiles se pueden observar por simple evaluación microscópica.

- 10 La determinación de la embriotoxicidad de compuestos seleccionados de la invención se lleva a cabo por este ensayo de embriocitoblastos (EST). Se usan dos líneas celulares de ratón permanentes para evaluar la potencial embriotoxicidad de los compuestos de ensayo: fibroblastos 3T3 (ATCC CCL-92; ATCC CRL-1658, ATCC CCL-163) y la línea de embriocitoblastos D3 (ATCC CRL-1934).

- 15 Se determina la inhibición de la diferenciación y el crecimiento en los embriocitoblastos y se compara con la inhibición del crecimiento en los fibroblastos 3T3, que sirve como sustituto para células adultas. Estos tres criterios de valoración se usan para clasificar el potencial embriotóxico de los compuestos de ensayo en los EST: inhibición del crecimiento de los embriocitoblastos y fibroblastos 3T3 en el ensayo de MTT (kit de ensayo de viabilidad celular MTT, nº cat. 30006, Biotium Inc., www.biotium.com) de 50% del control (CI50 D3, CI50 3T3) y la inhibición de la diferenciación de embriocitoblastos en cardiomiocitos que se contraen espontáneamente de 50% (DI50).

- 20 La potencial embriotoxicidad de compuestos seleccionados de la invención se determina mediante experimentos de clasificación en relación con los APL de la técnica anterior.

V) Ensayo de actividad antifúngica

- 25 La actividad antifúngica de compuestos seleccionados de la invención se evaluó mediante los siguientes ensayos de susceptibilidad antifúngica.

- 30 Las actividades antifúngicas de los compuestos de la invención contra diferentes hongos se midieron de acuerdo con los métodos de microdilución de caldo convencionales del Comité Nacional de EE.UU. de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCKS) para levaduras (documento M27-A, 1997) y hongos filamentosos (documento NCCLS M38-A, 2002).

Se ensayó la actividad antifúngica in vitro de los compuestos de la invención contra diferentes cepas fúngicas (listadas en la tabla 10).



Tabla 10

	Cepa de ensayo	Morfología	Origen	Medio ATCC	Temp. ATCC
A	<i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC 204305	filamentoso	ATCC	Agar extracto de malta extracto de malta 20 g Glucosa 20 g Peptona 1 g agua dest. hasta 1 litro	25 °C
B	<i>Aspergillus fumigatus</i> 322-384	filamentoso	aislado		
C	<i>Aspergillus fumigatus</i> 040-200167	filamentoso	aislado		
D	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	levadura	ATCC	Caldo para levaduras y mohos	25 °C
E	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	levadura	ATCC	Caldo para levaduras y mohos	35 °C
F	<i>Candida albicans</i> TS3 (Shrikantha et al., <i>Journal of Bacteriology</i> 2000, 182(6): 1580-1591)	levadura	Cepa auxótrofa de ura 3.	Las células se mantuvieron en agar que contenía medio de Lee modificado complementado con uridina 0,01 mM.	
G	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	levadura	ATCC	Caldo para levaduras y mohos	35 °C
H	<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 90112	levadura	ATCC	Caldo para levaduras y mohos	24 °C
I	<i>Cryptococcus neoformans</i> H99 (Ganendren et al., <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 2004, 48(5): 1561-1569)	levadura	Aislado clínico de líquido cefalorraquídeo humano	Medio de caldo RPMI	
J	<i>Cryptococcus gattii</i> ATCC 32608	levadura	ATCC	Medio agar malta extracto de malta 30 g, Agar Bacto 15 g agua destilada hasta 1 l; pH 5,5	26 °C

Las condiciones de cultivo de las cepas de ATCC se obtuvieron del sitio web ([www.atcc.org](http://www.atcc.org)).

- 5 Las disoluciones madre de los compuestos de la invención se prepararon nuevas los días de los experimentos iguales a 1,28 mg/10 ml de medio. Se llevaron a cabo diluciones seriadas para lograr las siguientes concentraciones de ensayo: 32 µg/ml, 16 µg/ml, 8 µg/ml, 4 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,25 µg/ml y 0,125 µg/ml.

Se preparó un inóculo de  $10^6$  UFC/ml de la cepa fúngica en el medio adecuado y se transfirió a los tubos de ensayo para la incubación.

- 10 El método se usa para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de fármacos en las cepas fúngicas. La CMI se definió por medición fotométrica a 595 nm después de 48 h de cultivo a 35 °C a la concentración que demostró más de 80% de inhibición de crecimiento visible para el protocolo de levaduras. Para el protocolo de hongos filamentosos, la determinación de la CMI tuvo lugar después de 48 a 72 h de cultivo a 35 °C y se definió a la concentración que produjo más de 50% de la inhibición del crecimiento visible.

- 15 La tabla 11 presenta los resultados (valores de CIM en µg/ml) del ensayo de actividad antifúngica obtenidos para compuestos de la invención seleccionados (compuestos 1, 5) en comparación con la erucilfosfolina (ErPC) de ejemplo de la técnica anterior.

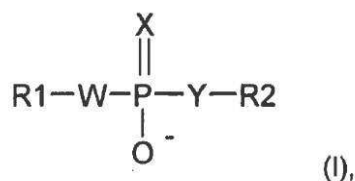
Tabla 11: Susceptibilidades de diferentes especies fúngicas (CIM en µg/ml) a compuestos derivados de alquilfosfolípidos seleccionados

hongo	1	5	ErPC
A	2	6	>64
B	2	8	>64
C	4	24	>64
D	2	2	>64
E	1	2	>64
F	1,5	2	64
G	3	3	64
H	1,5	1,5	4
I	2	2	3
J	1	0,75	1,5

Los resultados presentados en la tabla 11 muestran la fuerte actividad antifúngica de los compuestos seleccionados de la invención comparados con la erucilfosfolina (ErPC) de la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de un derivado de alquilfosfolípido de acuerdo con la fórmula (I)



en la que:

5 W, X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: "átomo de oxígeno, átomo de azufre";

R1 es "-R5";

R2 es "-R8";

R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: "alquilo C8-C30 sustituido o no sustituido";

R8 se selecciona del grupo que consiste en: "heterociclo sustituido o no sustituido", donde el heterociclo es

10 (i) un sistema de anillo de átomos de carbono, monocíclico, saturado parcialmente insaturado o aromático, de 5, 6 ó 7 miembros, con al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en: "átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, átomo de arsénico", y con la condición de que al menos un heteroátomo es un átomo de nitrógeno cuaternario o un átomo de arsénico cuaternario.

15 y donde el heterociclo si está sustituido, está sustituido con al menos un radical R12, el cual en el caso de dos o más radicales R12, son independientemente entre sí iguales, parcialmente iguales o diferentes;

20 R12 se seleccionan independientemente entre sí, del grupo que consiste en: "átomo de hidrógeno, alquilo C1-C18 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C3-C8 sustituido o no sustituido, (alquil C1-C12)<sub>s</sub>-B-(alquil C1-C12)<sub>t</sub>-C-(alquilo C1-C12)<sub>u</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -OH, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, =O, -C(O)O-(alquilo C1- C12), -C(O)O-(cicloalquilo C3-C8), -C(O)O-arilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C1-C12), -C(O)-(cicloalquilo C3-C8), -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclilo";

B, C se seleccionan independientemente entre sí, del grupo que consiste en "átomo de oxígeno; átomo de azufre; S(O<sub>2</sub>)";

s, t, u independientemente entre sí son 0 ó 1;

25 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y/o afecciones fisiopatológicas en mamíferos, que son causadas por un hongo seleccionado del grupo que consiste en

"Absidia spp., Acremonium spp., Alternaria spp., Aspergillus spp.,

Bipolaris spp., Candida spp., Cladophialophora spp., Cladosporium spp., Coccidioides spp., Coniothyrium spp., Cryptococcus spp., Cunninghamella spp., Curvularia spp.,

30 Epidermophyton spp., Exophiala spp., Exserohilum spp., Fonsecaea spp., Fusarium spp., Histoplasma spp., Lacazia spp., Lasiodiplodia spp., Leptosphaeria spp., Madurella spp., Microsporium spp., Mucor spp., Mucorales spp., Neotestudina spp., Ochroconis spp., Onychocola spp., Paecilomyces spp., Paracoccidioides spp., Penicillium spp.,

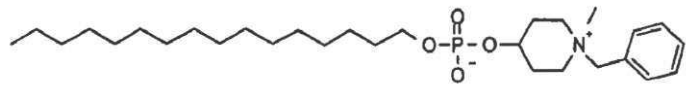
Phialophora spp., Pseudallesheria spp., Pirenochaeta spp., Rhizomucor spp., Rhizopus spp., Scedosporium spp., Scopulariopsis spp., Scytalidium spp., Sporothrix spp.,

35 Trichophyton spp. y/o Wangiella spp."

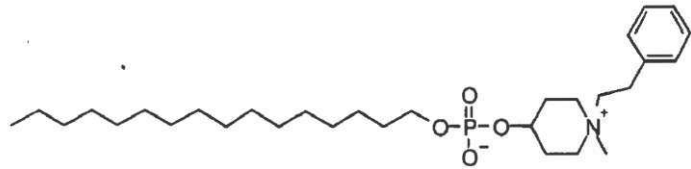
2.- El uso de un derivado de alquilfosfolípido según la reivindicación 1, donde el hongo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en "Absidia spp., Aspergillus spp., Bipolaris spp., Candida spp., Cryptococcus spp., Cunninghamella spp., Exophiala spp., Fusarium spp., Paecilomyces spp., Rhizopus spp. y/o Scedosporium spp."

40 3.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde el derivado de alquilfosfolípido se selecciona del grupo que consiste en:

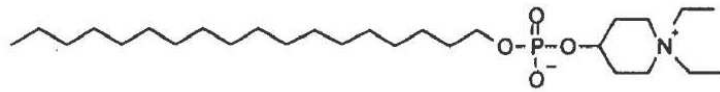
"Compuesto 1



Compuesto 4

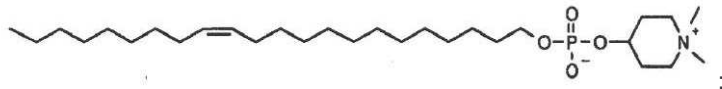


Compuesto 5

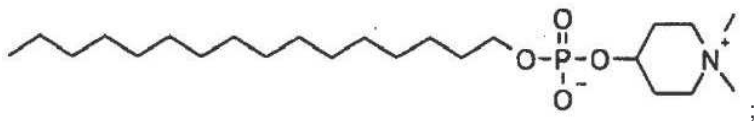


5

Compuesto 17

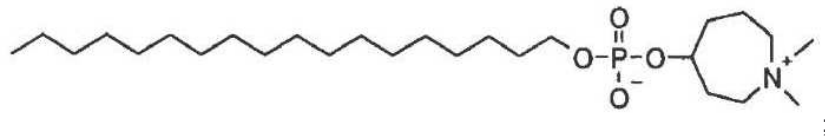


Compuesto 75

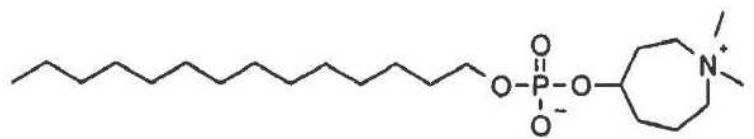


10

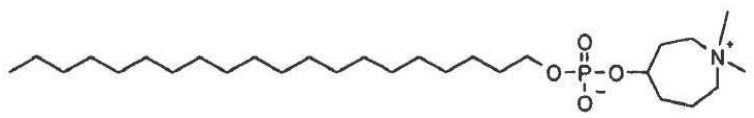
Compuesto 83



Compuesto 85

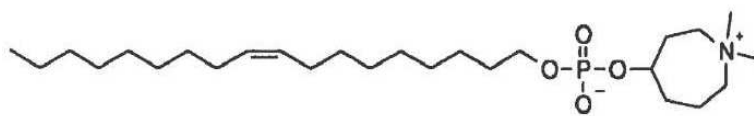


Compuesto 86

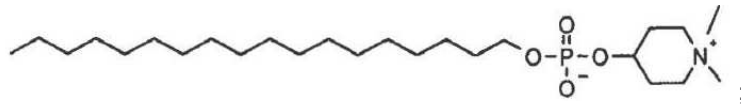


15

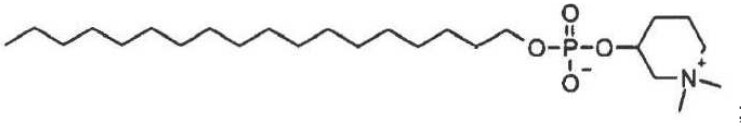
Compuesto 87



Compuesto 98

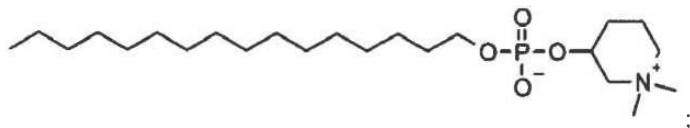


Compuesto 116

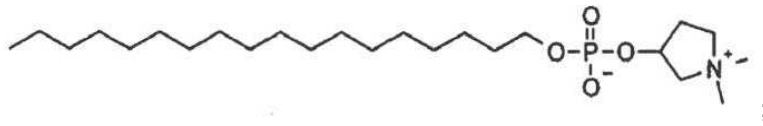


Compuesto 118

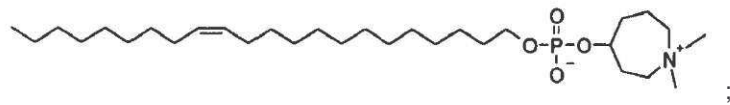
5



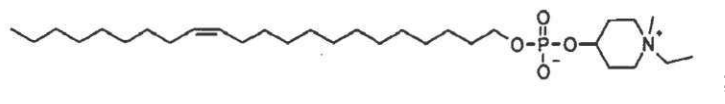
Compuesto 122



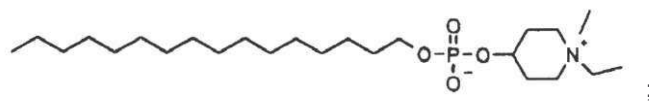
Compuesto 129



10 Compuesto 137

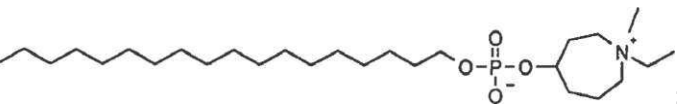


Compuesto 138

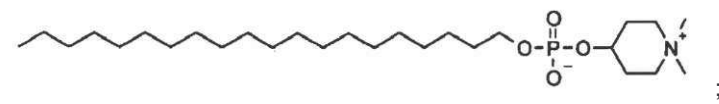


Compuesto 142

15

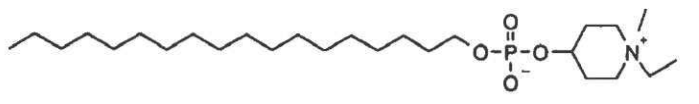


Compuesto 143

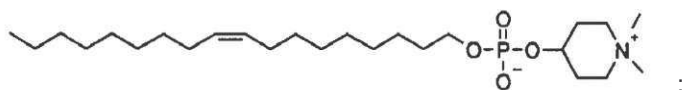


Compuesto 146

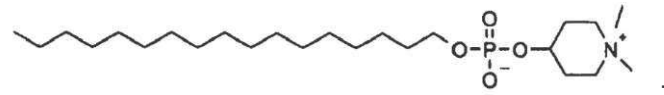
20



Compuesto 169

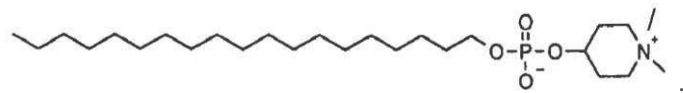


Compuesto 174

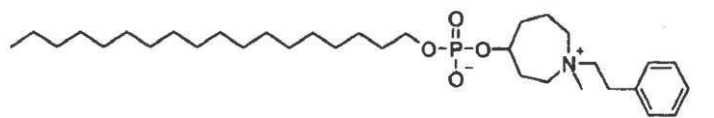


Compuesto 175

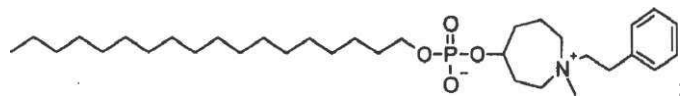
5



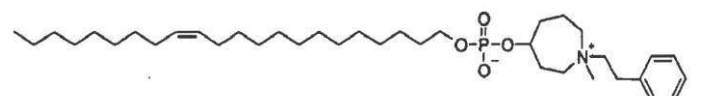
Compuesto 183



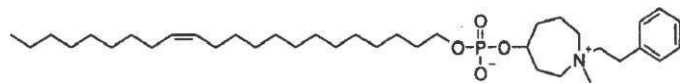
Compuesto 184



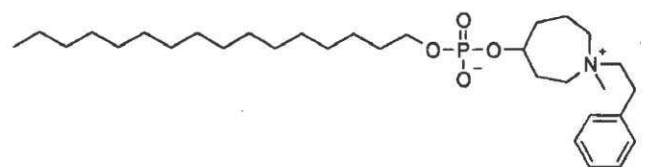
10 Compuesto 185;



Compuesto 186

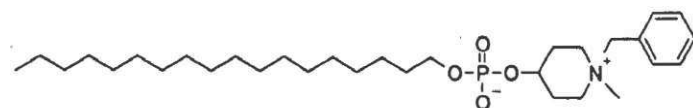


Compuesto 187

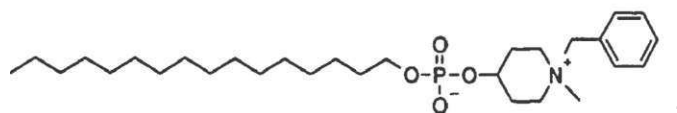


15

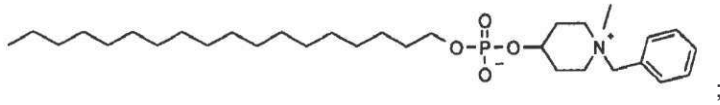
Compuesto 195



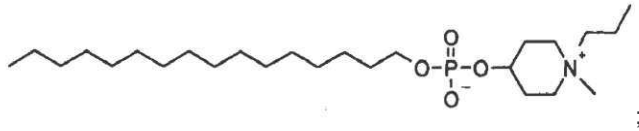
Compuesto 196



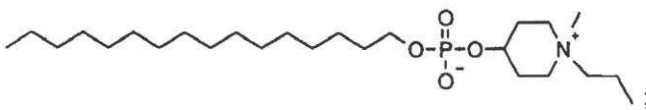
Compuesto 197



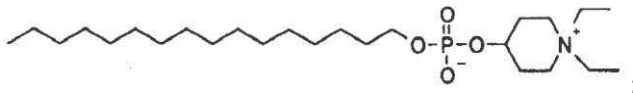
Compuesto 198;



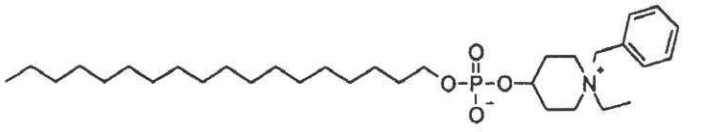
5 Compuesto 199



Compuesto 200

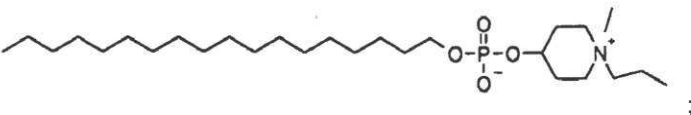


Compuesto 201

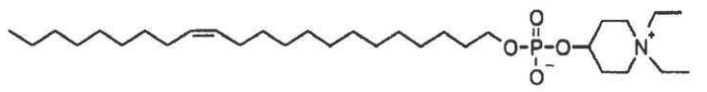


10

Compuesto 202

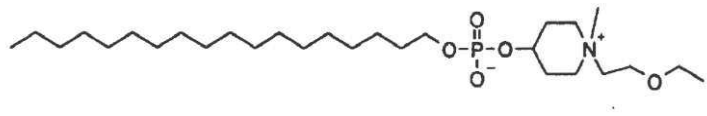


Compuesto 203

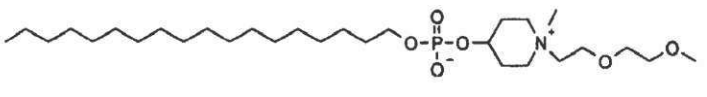


15

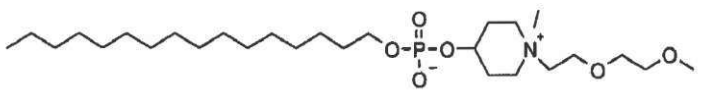
Compuesto 212



Compuesto 213

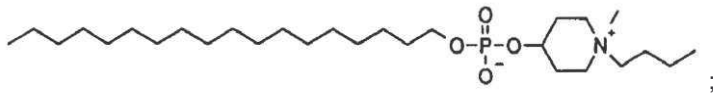


Compuesto 214

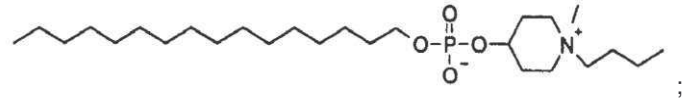


20

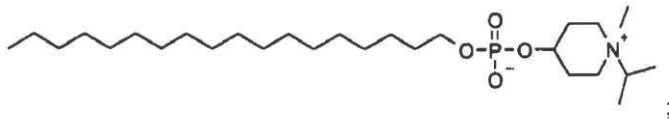
Compuesto 215



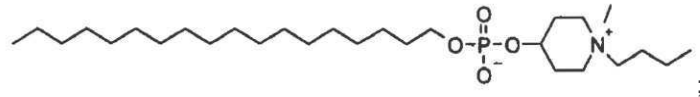
Compuesto 216



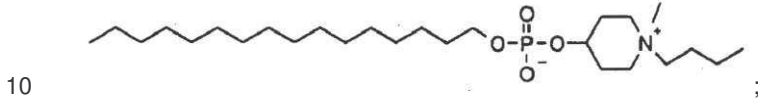
5 Compuesto 217



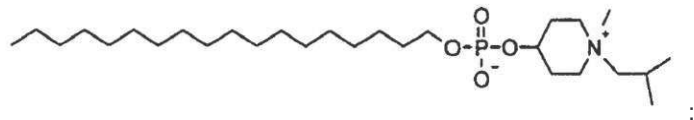
Compuesto 218



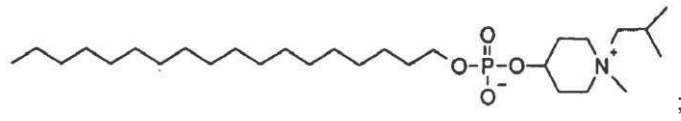
Compuesto 219



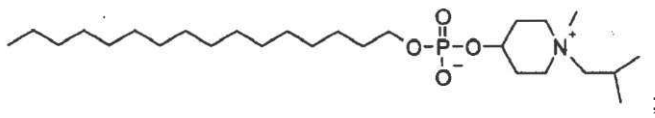
Compuesto 220



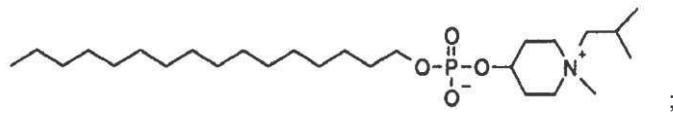
Compuesto 221



15 Compuesto 222

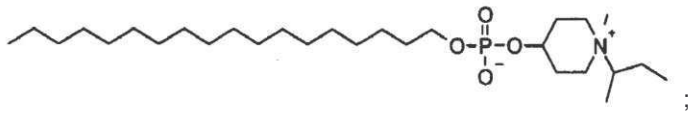


Compuesto 223

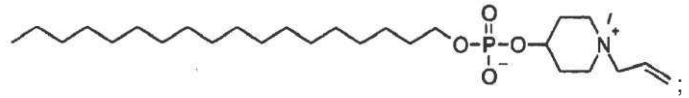


Compuesto 226



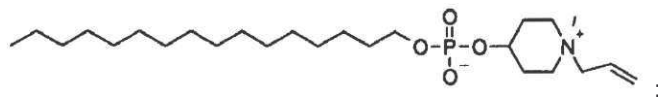


Compuesto 228

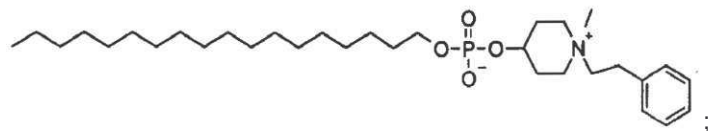


Compuesto 229

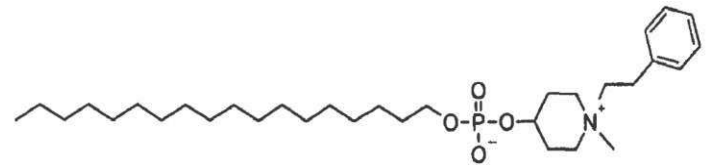
5



Compuesto 230

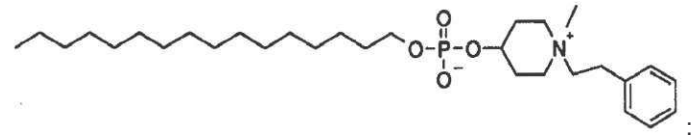


Compuesto 231

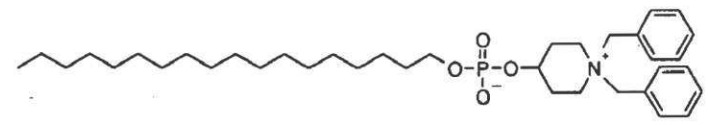


10

Compuesto 232

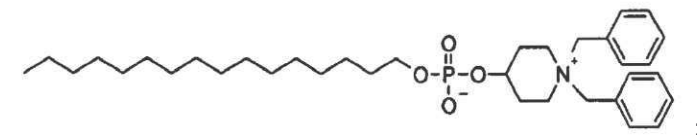


Compuesto 233

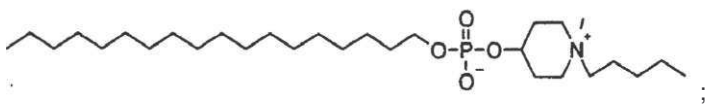


Compuesto 234

15



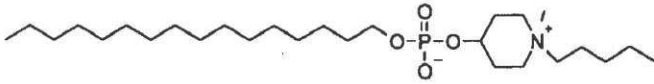
Compuesto 247



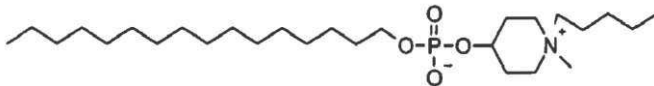
Compuesto 248



Compuesto 249

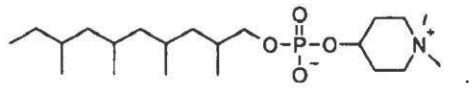


Compuesto 250

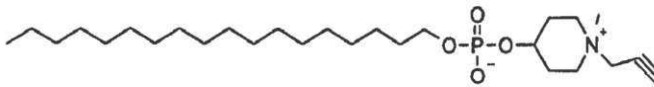


5

Compuesto 258

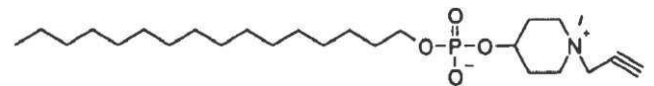


Compuesto 261

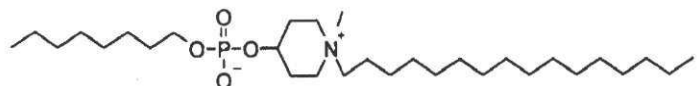


10

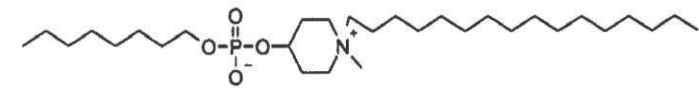
Compuesto 262



Compuesto 264

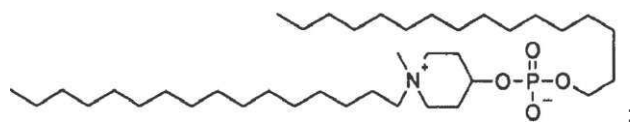


Compuesto 265

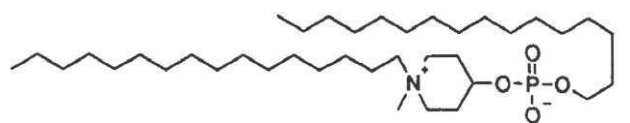


15

Compuesto 269

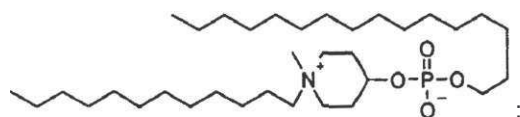


Compuesto 270

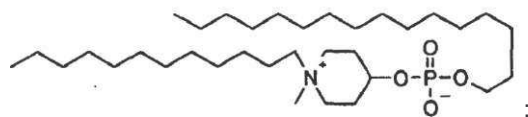


20

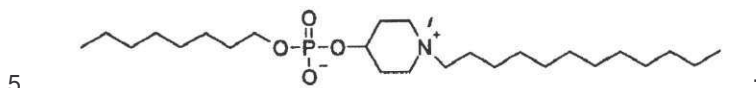
Compuesto 271



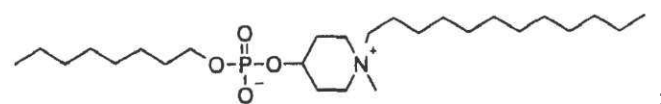
Compuesto 272



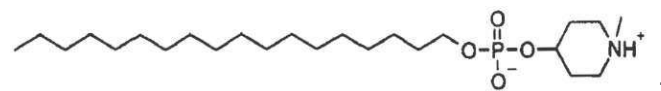
Compuesto 279



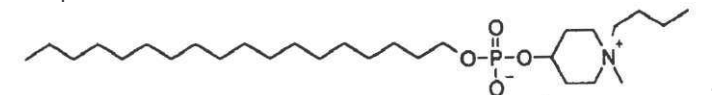
Compuesto 280



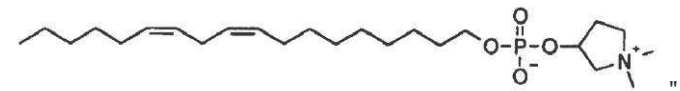
Compuesto 282



10 Compuesto 293



Compuesto 302



15 4.- El uso según las reivindicaciones 1 a 3, donde el derivado de alquifosfolípido se selecciona del grupo que consiste en: "compuesto 1, 4, 5 y/o compuesto 17".

20 5.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la enfermedad y/o afección fisiopatológica se selecciona del grupo que consiste en "aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromoblastomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatomicosis, dermatofitosis, histoplasmosis, lobomicosis, mucormicosis, micetoma, queratitis micótica, oculomicosis, onicomosis, otomicosis, paracoccidioidomicosis, feohifomicosis, piedra, pitiriasis versicolor, rinosporidiosis, esporotricosis, tiña de la barba, tiña del cuero cabelludo, tiña corporal, tiña crural, tiña favosa, tiña negra, tiña del pie, tiña ungueal, zigomicosis así como sus diferentes formas y subformas".

25 6.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el mamífero se selecciona del grupo que consiste en "ser humano, animales domésticos, ganado bovino, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, potro, burro, mula, mulo, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata, ratón" y preferiblemente es un ser humano.

7.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

30 8.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después de tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

35 9.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, donde dicha al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional se selecciona del grupo que consiste en "benznidazol (N-bencil-2-nitroimidazol-1-il-acetamida); nifurtimox [1,1-dióxido de 3-metil-4-(5-nitrofurfuril-idenamino)tetrahidro-1,4-tiazina]; anfotericina B [ácido (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-amino-

3,6-didesoxi-beta-D-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-carboxílico]; anfotericina B liposomal, sitamaquina (N,N-dietil-N'-(6-metoxi-4-metil-8-quinolinil)-1,6-hexanodiamina) y/o paromomicina [O-2-amino-2-desoxi-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-[O-2,6-diamino-2,6-didesoxi-beta-L-idopiranosil-(1-3)-beta-D-ribofuranosil-(1-5)]-2-desoxi-D-estreptamina]".

5

10.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, donde el derivado de alquilfosfolípido es "perifosina (fosfato de octadecil-1,1-dimetil-piperidino-4-ilo)" y la al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional se selecciona del grupo que consiste en "benznidazol (N-bencil-2-nitroimidazol-1-il-acetamida); nifurtimox [1,1-dióxido de 3-metil-4-(5-nitrofurfuril-idenamino)tetrahidro-1,4-tiazina]; anfotericina B [ácido (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-amino-3,6-didesoxi-beta-D-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-carboxílico]; anfotericina B liposomal, sitamaquina (N,N-dietil-N'-(6-metoxi-4-metil-8-quinolinil)-1,6-hexanodiamina) y/o paromomicina [O-2-amino-2-desoxi-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-[O-2,6-diamino-2,6-didesoxi-beta-L-idopiranosil-(1-3)-beta-D-ribofuranosil-(1-5)]-2-desoxi-D-estreptamina]".

10

15

11.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el al menos un derivado de alquilfosfolípido y la al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional se aplican como un kit farmacéutico.