

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 016**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/06** (2006.01)

**A61K 31/5415** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2010 E 10713994 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2421858**

54 Título: **Derivados de tioxanteno para el tratamiento de enfermedades infecciosas**

30 Prioridad:

**20.04.2009 EP 09158229**

**20.04.2009 US 202918 P**

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

**08.08.2014**

73 Titular/es:

**BKG PHARMA APS (100.0%)  
Birgit Kjoldgaard Giwercman Vintervej 2  
2920 Charlottenlund, DK**

72 Inventor/es:

**GIWERCMAN, BIRGIT, KJÆLDGAARD**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 484 016 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de tioxanteno para el tratamiento de enfermedades infecciosas

**Campo de la Invención**

5 La presente invención se dirige a agentes antiinfecciosos, en particular derivados de tioxanteno y fenotiazina, así como también el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Adicionalmente, la invención se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención como compuestos quimiosensibilizadores.

**Antecedentes de la invención**

10 El tratamiento de enfermedades infecciosas es una inquietud clínica muy importante en todo el mundo. Como los agentes infecciosos se vuelven resistentes a cada vez más compuestos antibióticos, el desarrollo de agentes infecciosos nuevos y más eficientes es una tarea muy importante en el campo. La resistencia a la quimioterapia es un problema clínico común en pacientes con enfermedades infecciosas. Durante el tratamiento de infecciones, se descubre frecuentemente que los objetivos de fármacos de las células de microorganismos procarióticas o eucarióticas son refractarios a una variedad de fármacos que tienen diferentes estructuras y funciones. Este fenómeno ha sido referido como resistencia a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés).

15 La incidencia de la resistencia antimicrobiana múltiple de bacterias que causan infecciones en hospitales/unidades de cuidado intensivo es creciente y no es inusual encontrar microorganismos insensibles a más de 10 antibióticos diferentes. Los ejemplos de estas bacterias resistentes incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y resistente a meticilina-vancomicina; enterococos resistentes a vancomicina, tales como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*; *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y bastones Gram negativos (coliformes) resistentes a cefalosporina y quinolona, tales como *E. coli*, especies de *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Pseudomonas* y especies de *Enterobacter*. Más recientemente, han surgido bacilos Gram negativos y Gram positivos resistentes a antibióticos de PAN.

20 La rapidez con la que surgen estas bacterias resistentes a múltiples antibióticos no está siendo reflejada por la misma velocidad del desarrollo de nuevos antibióticos y, por lo tanto, es concebible que pronto los pacientes con infecciones graves ya no podrán ser tratados con los agentes antiinfecciosos actualmente disponibles. Varias publicaciones internacionales han destacado los problemas potenciales asociados con el surgimiento de la resistencia antimicrobiana en muchas áreas de la medicina y también han señalado las dificultades en el manejo de pacientes con infecciones causadas por estos microorganismos.

25 Aunque la mayoría de los microorganismos más difíciles están presentes en los hospitales, las cepas de bacterias resistentes a múltiples fármacos, tales como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis* también han causado infecciones extrahospitalarias graves. La prevalencia de la cepa de *Streptococcus pneumoniae* resistente a fármacos ha aumentado 60 veces desde 1980 con 51% y 8% de aislados que demuestran resistencia a nivel intermedio o alto a la penicilina o cefalosporinas de tercera generación, respectivamente. De esta manera, la neumonía neumocócica está volviéndose más difícil de tratar con agentes antiinfecciosos de primera línea. Las bacterias resistentes de hospitales pueden ser introducidas en la comunidad por los pacientes dados de alta para el tratamiento continuo en el hogar que las llevan con ellos, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos y enterococos resistentes a vancomicina.

30 Las fenotiazinas y tioxantenos se utilizan clínicamente como agentes neurolépticos y antieméticos. Las fenotiazinas y agentes antipsicóticos estructuralmente relacionados, inhiben varias enzimas celulares y bloquean la función de receptores celulares, críticos. Los efectos secundarios extrapiramidales que están asociados con la terapia antipsicótica se atribuyen a la unión a receptores de dopamina. En general, estos efectos secundarios extrapiramidales han probado ser limitantes de la dosis en ensayos clínicos que usan fenotiazinas y tioxantenos en áreas no psicóticas, tales como el tratamiento anticáncer. Los niveles relevantes en el suero de fenotiazinas y tioxantenos están generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,3 µg/l hasta 0,5 mg/l (0,3 ng/ml a 0,5 µg/ml) con el fin de evitar efectos secundarios potenciales.

35 Se ha mostrado que las fenotiazinas y los tioxantenos tienen por sí mismos actividades antimicrobianas modestas, pero amplias. Las CMI (la concentración mínima del compuesto con la cual se inhibe el agente infeccioso) son generalmente altas por encima de las concentraciones clínicamente relevantes considerando que las concentraciones efectivas mínimas descritas *in vitro* son del orden de aproximadamente 20 mg/l a varios cientos de mg/l. Aunque el mecanismo mediante el cual las fenotiazinas modulan la MDR aún no está claro, se ha sugerido que sus propiedades farmacológicas pueden ser mediadas por lo menos en parte por la inhibición de bombas de eflujo. También, la prometazina ha sido reconocida como un agente antiplásmido efectivo en cultivos que contienen especies bacterianas tales como *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus* y *Agrobacterium tumefaciens*. Sin embargo, las concentraciones utilizadas son generalmente muy superiores a las concentraciones clínicamente relevantes.

55 Se ha mostrado recientemente que ciertos derivados de fenotiazina y tioxanteno utilizados como compuestos antiinfecciosos son sorprendentemente efectivos ayudando en la eliminación de agentes infecciosos, tales como

agentes infecciosos resistentes a múltiples fármacos, aún en concentraciones clínicamente relevantes, cuando se utilizan en combinación con un agente antiinfeccioso.

5 Por consiguiente, el documento WO2005/105145 A describe el uso de ciertos derivados de tioxanteno y derivados de fenotiazina como compuestos quimiosensibilizadores. Los compuestos quimiosensibilizadores son compuestos antiinfecciosos para el tratamiento de una enfermedad infecciosa en combinación con un agente antiinfeccioso. Los derivados descritos tienen todos un sustituyente que contiene nitrógeno en la estructura principal de tioxanteno o fenotiazina. El problema resuelto de acuerdo con esta descripción se refiere a un tratamiento de combinación de enfermedades infecciosas y no enseña que los compuestos descritos sean adecuados para la administración como agentes antibacterianos individuales sino que preferiblemente los compuestos descritos son adecuados para un tratamiento de combinación donde otro agente antibiótico se utiliza simultáneamente en combinación con los compuestos descritos. Los compuestos de acuerdo con la presente invención difieren de los compuestos de acuerdo con el documento WO2005/105145 A por ejemplo en la sustitución de C por N en el átomo que une los sustituyentes R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> de acuerdo con la presente invención.

10 El documento WO2008/080408 A describe el descubrimiento sorprendente de que un subgrupo de los compuestos descritos en el documento WO2005/105145 A pueden ser útiles de hecho como agentes antibacterianos únicos. Este descubrimiento es sorprendente debido a que se pensaba que la función de los compuestos de acuerdo con el documento WO2005/105145 como compuestos quimiosensibilizadores era invertir la resistencia contra uno o más agentes antiinfecciosos.

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

20 Kolaczkowski M et al., *International Journal of Antimicrobial Agents* (2003) Vol. 2, No. 3, describen el trans-flupentixol entre una variedad de compuestos como moduladores de la resistencia a múltiples fármacos de la levadura.

Kristensen et al., *International Journal of Antimicrobial Agents* (2000) Vol. 14, No. 3 describen los cis- y trans-flupentixol como inhibidores del VIH.

25 Está claro que el incremento en la resistencia a agentes antiinfecciosos, tales como antibióticos, presenta un impedimento principal para el tratamiento de infecciones. De esta manera, existe una necesidad urgente de nuevos agentes antiinfecciosos. También existe la necesidad de compuestos que inhiban e inviertan la resistencia a fármacos y el desarrollo de resistencia a fármacos en los agentes infecciosos.

30 El objetivo de la presente invención es proporcionar agentes antiinfecciosos capaces de eliminar o inhibir el crecimiento de microorganismos clínicamente relevantes, especialmente células o microorganismos resistentes, incluyendo resistentes a múltiples fármacos, mediante la administración de cantidades clínicamente relevantes de estos agentes antiinfecciosos a un sujeto necesitado de los mismos.

35 Además, un objetivo de la presente invención era proporcionar agentes quimiosensibilizadores capaces de, en combinación con un agente antiinfeccioso adicional, eliminar o inhibir el crecimiento de microorganismos clínicamente relevantes, especialmente resistentes, incluyendo células o microorganismos resistentes a múltiples fármacos, mediante la administración de cantidades clínicamente relevantes de estos agentes antiinfecciosos a un sujeto necesitado de los mismos.

### Descripción de la Invención

40 Se ha encontrado sorprendentemente que ciertos compuestos novedosos de tioxanteno y fenotiazina, alternativos a los compuestos dados a conocer en el documento WO2005/105145 A, también son adecuados e incluso superiores para el uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

45 Sorprendentemente, se encontró que al aplicar cantidades clínicamente relevantes de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria, se logró una eliminación efectiva de microorganismos, incluyendo aislados resistentes o resistentes a múltiples fármacos clínicamente relevantes. Al contrario de lo que se creía previamente, este descubrimiento sorprendente da a conocer la posibilidad para combatir de manera efectiva microorganismos por medio del uso de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria como los agentes antiinfecciosos únicos. Además, se mostró que los compuestos de acuerdo con la invención son útiles como compuestos quimiosensibilizadores.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I)



en donde

V se selecciona del grupo que consiste en S, SO<sub>2</sub>, SO, O y NH;

W' es N o C=CH;

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

- 5 cada X se selecciona individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

Z se selecciona entre C, N, S u O;

- 10 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se selecciona cada uno individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, formilo, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxycarbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilamino, arilsulfonilamino, heteroarilo, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, heteroarilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo, heterociclioxycarbonilo, heterociclioxi, heterociclicarbonilo, heterocicliclamino, heterociclicsulfonilamino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carbamilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino, ciano, guanidino, carbamido, alcanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo y alquiltio C<sub>1-6</sub>; y

R<sub>13</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

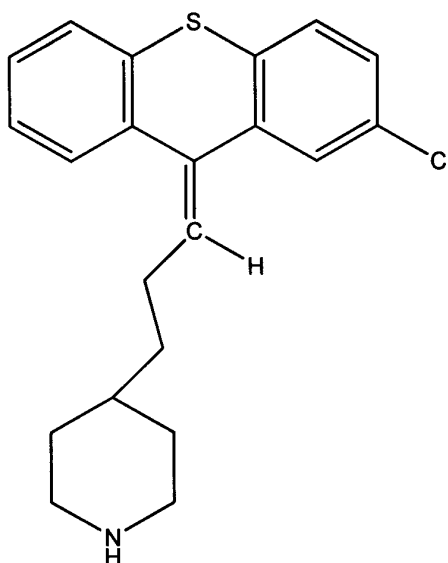
- 20 o una sal del mismo.

Como será obvio enseguida para la persona experta, los átomos de carbono en la cadena (CHX)<sub>n</sub> que une la estructura principal de fenotiazina o tioxanteno con el grupo que consiste en R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> o el heterociclilo de 6 miembros mostrado anteriormente en la fórmula II, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar unidos por enlaces dobles en lugar de enlaces sencillos (a expensas de 2XH) si es apropiado sin apartarse de ese modo del alcance inventivo de la presente invención.

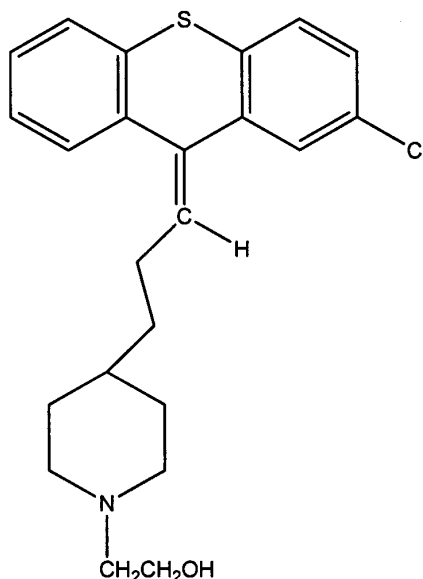
Los compuestos de acuerdo con la invención son agentes antiinfecciosos. Son útiles para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad infecciosa. Se pueden utilizar además para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad infecciosa. Se pueden utilizar como un principio activo único. También se pueden utilizar como un principio activo antiinfeccioso en combinación con otro agente antiinfeccioso. También se pueden utilizar como compuestos quimiosensibilizadores en combinación con otro agente antiinfeccioso.

En un aspecto preferido, W' es C=CH y R<sub>12</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro, halógeno, CH<sub>2</sub>Y, CHY<sub>2</sub> y CY<sub>3</sub>, en donde Y es un átomo de halógeno.

En un aspecto preferido, la presente invención se refiere a un agente antiinfeccioso de fórmula



En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a un agente antiinfeccioso de fórmula



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

## 5 Descripción detallada de la invención

### Definiciones

En el presente contexto, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se propone para referirse a un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

- 10 En el presente contexto, el término "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" se propone para cubrir los anillos de tres, cuatro, cinco y seis miembros que comprenden átomos de carbono únicamente, mientras que el término "heterociclilo" se propone para referirse a anillos de tres, cuatro, cinco y seis miembros en donde los átomos de carbono junto con 1 a 3 heteroátomos constituyen dicho anillo. Los heteroátomos se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los anillos de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo pueden contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados que están situados de una manera tal que, sin embargo, no surja un sistema aromático de electrones  $\pi$ .

Los ejemplos ilustrativos de "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" son los carbociclos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno.

- 15 Los ejemplos ilustrativos de "heterociclilos" son los heterociclos que contienen nitrógeno 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. El enlace al heterociclo puede estar en la posición del heteroátomo o por un átomo de carbono del heterociclo.

- 20 En el presente contexto, el término "alqueno C<sub>2-6</sub>" se propone para referirse a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y que contiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos ilustrativos de grupos alqueno C<sub>2-6</sub> incluyen alilo, homo-alilo, vinilo, crotilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos alqueno C<sub>2-6</sub> con más de un enlace doble incluyen butadienilo, pentadienilo y hexadienilo. La posición del(los) enlace(s) doble(s) puede ser en cualquier posición a lo largo de la cadena de carbonos.

- 25 En el presente contexto, el término "alquino C<sub>2-6</sub>" se propone para referirse a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de dos a seis átomos de carbono y que contiene uno o más enlaces triples. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquino C<sub>2-6</sub> incluyen acetileno, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. La posición del(los) enlace(s) triple(s) puede ser en cualquier posición a lo largo de la cadena de carbonos. Más de un enlace puede ser insaturado de modo que el grupo "alquino C<sub>2-6</sub>" sea un di-ino o enodi-ino como conoce el experto en la técnica.

- 30 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "alcoxi C<sub>1-6</sub>" se propone para referirse a alquiloxi C<sub>1-6</sub>, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi y n-hexoxi.

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

En el presente contexto, el término “arilo” se propone para referirse a un anillo aromático, carbocíclico o un sistema de anillos. Además, el término “arilo” incluye sistemas de anillos condensados en donde por lo menos dos anillos de arilo o por lo menos un arilo y por lo menos un cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o por lo menos un arilo y por lo menos un heterociclilo, comparten por lo menos un enlace químico. Los ejemplos ilustrativos de anillos de “arilo” incluyen fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, acenaftilenilo, tetralinilo, fluorenilo, indenilo, indolilo, cumaranilo, cumarinilo, cromanilo, isocromanilo y azuleno.

En el presente contexto, el término “heteroarilo” se propone para referirse a un grupo arilo donde uno o más átomos de carbono en un anillo aromático han sido reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre, fósforo y oxígeno. Adicionalmente, en el presente contexto, el término “heteroarilo” comprende sistemas de anillos condensados en donde por lo menos un anillo de arilo y por lo menos un anillo de heteroarilo, por lo menos dos heteroarilos, por lo menos un heteroarilo y por lo menos un heterociclilo, o por lo menos un heteroarilo y por lo menos un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> comparten por lo menos un enlace químico.

Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, fenoxazonilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo isotiazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, triazolilo, tiadiazolilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo y triazinilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzopirazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizino, quinolino, isoquinolino, cinolino, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilieno, carbazolilo, acridinilo, fenazolinilo, fenotiazolinilo, fenoxazinilo y tiantrenilo.

La expresión “agente infeccioso” se propone para referirse a microorganismos patógenos, tales como bacterias, virus, hongos y parásitos intra- o extracelulares. En un aspecto preferido de la invención, la expresión “agente infeccioso” se propone para referirse a microorganismos patógenos tales como bacterias, hongos y virus. En un aspecto más preferido de la invención, la expresión “agente infeccioso” se propone para referirse únicamente a bacterias, hongos y virus patógenos. En un aspecto aún más preferido de la invención, la expresión “agente infeccioso” se propone para referirse únicamente a bacterias, hongos y virus patógenos. En un aspecto de la invención, la expresión “agente infeccioso” se propone para referirse únicamente a bacterias patógenas. En un aspecto de la invención, la expresión “agente infeccioso” se propone para referirse únicamente a hongos patógenos. En un aspecto de la invención, la expresión “agente infeccioso” se propone para referirse únicamente a virus patógenos.

De manera análoga, la expresión “enfermedad infecciosa” se utiliza para referirse a una enfermedad causada por un agente infeccioso.

En el presente contexto, el término “agente antiinfeccioso” cubre los agentes que son capaces de eliminar, inhibir o de otro modo disminuir la velocidad del crecimiento del agente infeccioso. En un aspecto preferido de la invención, la expresión “agente antiinfeccioso” cubre agentes que son capaces de eliminar, inhibir o de otra manera disminuir la velocidad del crecimiento del agente infeccioso cuando se administra a un sujeto en cantidades que no exceden 50 mg/l. Preferiblemente, el agente infeccioso se administra a un sujeto en cantidades que no exceden 20 mg/l. El término “agente antiinfeccioso” cubre de esta manera agentes que presentan un valor de CMI igual a o menor que 20 µg/ml determinado como se describe en los ejemplos en la presente memoria. La expresión “agente antiinfeccioso” puede utilizarse de manera intercambiable con el término “antibiótico” o “agente antiviral” o “agente antifúngico” dependiendo del carácter del agente infeccioso. Los ejemplos específicos de antibióticos utilizados comúnmente para tratar infecciones bacterianas y fúngicas incluyen, pero no se limitan a aminoglicósidos, tales como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina y tobramicina; cefalosporinas, tal como loracarbef; carbapenems, tales como ertapenem, imipenem/cilastatina y meropenem; cefalosporinas, tales como cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona y cefepima; macrólidos, tales como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina y troleandomicina; monobactam; penicilinas, tales como amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina y ticarcilina; polipéptidos, tales como bacitracina, colistina y polymixina B; quinolonas, tales como ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina; sulfonamidas, tales como mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprim-sulfametoxazol; tetraciclinas, tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina;

En el presente contexto, la expresión “compuesto quimiosensibilizador” cubre los compuestos que tienen un efecto sinérgico en la eliminación, inhibición o de otra manera la disminución de la velocidad del crecimiento del agente infeccioso cuando se utilizan junto con, o en combinación con, un agente antiinfeccioso. Cuando se utilizan en este contexto, los términos “junto con” y “en combinación con” no deben interpretarse estrechamente en el sentido de que el compuesto quimiosensibilizador y el agente antiinfeccioso deben administrarse necesariamente de manera simultánea y/o forman parte de la misma composición farmacéutica, aunque ésta es una realización de la presente invención. Un efecto sinérgico de acuerdo con esta invención se obtiene si la concentración inhibidora fraccionaria (CIF) indica menos de 0,5. El índice de concentración inhibidora fraccionaria (CIF) se calcula para cada compuesto como se describe en el documento WO2005/105145.

Los ejemplos específicos de agentes antivirales utilizados comúnmente para tratar infecciones virales incluyen, pero no se limitan a aciclovir, amantadina, cidofovir, foscarnet, ganciclovir, interferón alfa, oseltamivir, penciclovir, ribavirin, rimantadina, trifluridina, valaciclovir, valganciclovir, vidarabine y zanamivir.

5 Los ejemplos específicos de agentes antifúngicos utilizados comúnmente para tratar infecciones fúngicas graves incluyen, pero no se limitan a anfotericina B, caspofungina, fluconazol, flucitosina, itraconazol, ketoconazol y voriconazol.

10 En el presente contexto, se dice que un agente infeccioso es “resistente” o “resistente a fármacos” si el agente infeccioso ha sufrido un cambio el cual reduce o elimina la efectividad de un agente antiinfeccioso el cual se utiliza normalmente para curar infecciones causadas por el agente infeccioso. De manera análoga, la expresión “resistencia a fármacos” significa una circunstancia cuando una enfermedad, por ejemplo una enfermedad infecciosa, no responde a un agente terapéutico, tal como un agente antiinfeccioso. La resistencia a fármacos puede ser intrínseca, lo cual significa que la enfermedad nunca ha sido sensible al agente terapéutico, o adquirida, lo cual significa que la enfermedad deja de responder al agente terapéutico al cual había sido sensible previamente la enfermedad.

15 En el presente contexto, se dice que un agente infeccioso es “resistente a múltiples fármacos” si el agente infeccioso ha sufrido un cambio el cual reduce o elimina la efectividad de dos o más agentes antiinfecciosos los cuales se utilizan normalmente para curar infecciones causadas por el agente infeccioso. De manera análoga, la “resistencia a múltiples fármacos” es un tipo de resistencia a fármacos en donde una enfermedad, por ejemplo una enfermedad infecciosa, es resistente a una variedad de fármacos, tal como una variedad de agentes antiinfecciosos.

20 La expresión “cantidad clínicamente relevante” se propone para referirse a que el agente antiinfeccioso es administrado a un paciente en una cantidad la cual, por una parte, es capaz de reducir los síntomas de la enfermedad infecciosa o curar la enfermedad infecciosa para la cual es tratado el paciente pero, por otra parte, no es tóxica para el paciente y no conduce a efectos secundarios inaceptables. Como se ha indicado anteriormente, se sabe que muchos de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria, si no todos, causan graves efectos secundarios en pacientes cuando se administran en concentraciones muy altas, es decir en cantidades las cuales no son “clínicamente relevantes”.

25 En el presente contexto, la expresión “de origen natural” cuando se utiliza en conexión con la expresión “agente infeccioso”, es decir en conexión con microorganismos patógenos, significa que el agente infeccioso que da origen a la enfermedad infecciosa es un microorganismo que se puede encontrar en la naturaleza, inclusive en seres humanos. Se entenderá que los agentes infecciosos, tales como cepas de laboratorio genomanipuladas o agentes infecciosos que por otros medios han sido cambiados y/o manipulados por la intervención humana, no se considera que estén cubiertos por el término “de origen natural”.

El término “suero” se utiliza en su significado normal, es decir como plasma sanguíneo sin fibrinógeno y otros factores de coagulación.

35 En la presente memoria, la expresión “concentración en el suero en estado estacionario” (de un agente antiinfeccioso) se define como aquellos valores de fármaco no enlazado, libre, que son recurrentes con cada dosis y representan un estado de equilibrio entre la cantidad de agente antiinfeccioso administrado y la cantidad que es eliminada en un intervalo de tiempo determinado. De esta manera, la expresión “concentración en el suero en estado estacionario” se propone para referirse a la concentración del compuesto no enlazado libre (agente antiinfeccioso) en el suero. Esto significa que la concentración se determina excluyendo el compuesto el cual está enlazado a constituyentes del suero (por ejemplo proteínas).

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

Los términos “profilaxis” o “tratamiento profiláctico” se refieren al tratamiento de un sujeto el cual todavía no está infectado, pero que puede ser susceptible a, o está en riesgo de contraer una infección.

50 El término “sujeto”, como se utiliza en la presente memoria, significa un animal vertebrado vivo, por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es adecuado para el uso en un mamífero, en particular que es adecuado para el uso en un ser humano.

#### Agentes antiinfecciosos

55 Con respecto a las fórmulas generales anteriores, los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se selecciona cada uno individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo



5 C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, carboxi, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, fomilo, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxycarbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilamino, arilsulfonilamino, heteroarilo, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, heteroarilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo, heterocicliloxycarbonilo, heterociclioxi, heterociclicarbonilo, heterocicliamino, heterocicliisulfonilamino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo y alquiltio C<sub>1-6</sub>.

10 R<sub>13</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

Preferiblemente, R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro y alquilo C<sub>1-6</sub>. Más preferiblemente, R<sub>13</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro, halógeno, CH<sub>2</sub>Y, CHY<sub>2</sub> y CY<sub>3</sub>, en donde cada Y se selecciona individualmente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, nitro o halógeno.

En una realización preferida de la invención, R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>OH.

15 En una realización más preferida de la invención, R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>.

En una realización, la más preferida, R<sub>13</sub> es hidrógeno.

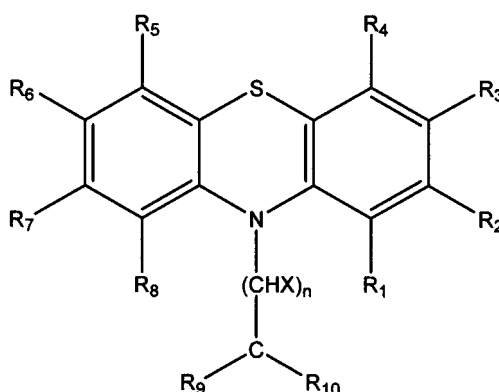
20 En una realización preferida de la invención, el sustituyente R<sub>2</sub> es un grupo atractor de electrones, tal como halógeno, nitro o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halógeno. Más preferiblemente, R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>Y, CHY<sub>2</sub> y CY<sub>3</sub> (en donde Y representa un átomo de halógeno), tales como CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>F, CHCl<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>, en particular CCl<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>. Lo más preferiblemente, R<sub>2</sub> es Cl o CF<sub>3</sub>.

Preferiblemente, los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se selecciona cada uno individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son hidrógeno.

25 Por consiguiente, en una realización sumamente preferida de la invención, R<sub>2</sub> es Cl o CF<sub>3</sub> y cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son hidrógeno.

Como se ha mencionado anteriormente, V se selecciona del grupo que consiste en S, SO<sub>2</sub>, SO, O y NH, tal como S o SO. En una realización sumamente preferida de la invención, V es S.

30 Como se entenderá, en caso de que W sea N-(CHX)<sub>m</sub>-CX(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) o que W sea N-(CHX)<sub>m-1</sub>-CH=C(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) y V sea S, el agente antiinfeccioso de fórmula general (I) es un derivado de fenotiazina. De esta manera, el compuesto de acuerdo con la invención en un aspecto es un derivado de fenotiazina de la fórmula general (III):

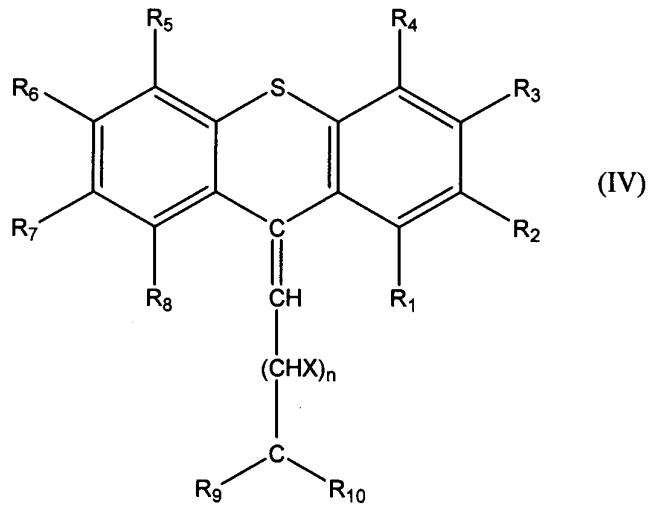


en donde m es un número entero en el intervalo de 2 a 6, tal como 2, 3, 4, 5 o 6 y cada X se selecciona individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

35 En una realización preferida de la invención, n es 2 o 3, X es hidrógeno o CH<sub>3</sub> y R<sub>12</sub> es hidrógeno o CH<sub>3</sub>. Particularmente, cuando n es 2 y cada X es hidrógeno y R<sub>12</sub> es hidrógeno o CH<sub>3</sub>, los agentes de la fórmula general (III) muestran una actividad antiinfecciosa potente. De esta manera, en una realización preferida de la invención, W junto con el grupo funcional unido al mismo forman una cadena de alquilo (N-(CHX)<sub>n</sub>-) con un grupo heterociclilo. El grupo heterociclilo preferiblemente es no sustituido o sustituido en la posición para (R<sub>13</sub>). En una realización preferida W, junto con el grupo funcional unido al mismo es N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-4-metil-piperidinilo, N-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-4-metil-piperidinilo, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-piperidinilo o N-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-4-metil-piperidinilo. En particular, se prefiere la estructura donde W junto con el grupo funcional unido al mismo es N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-piperidinilo.

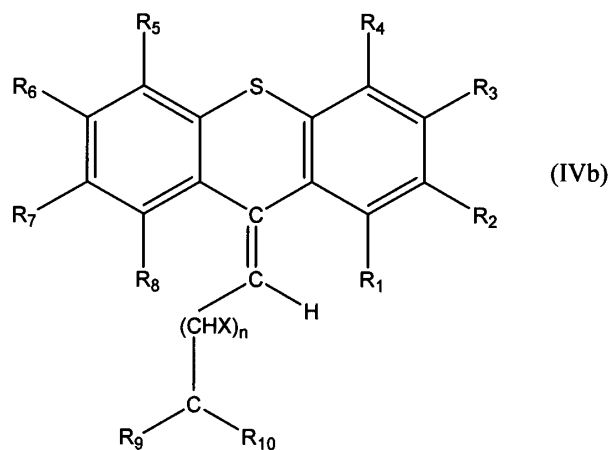
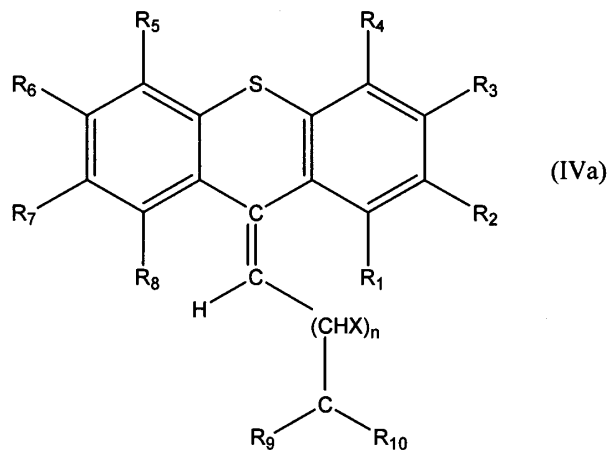
Los ejemplos específicos de los derivados de fenotiazina mencionados anteriormente incluyen derivados de perfenazina y proclorperazina.

Como también se entenderá, en caso de que W sea  $C=CH-(CHX)_n-CX(R_9)(R_{10})$  o que W sea  $C=CH-(CHX)_{n-1}-CH=C(R_9)(R_{10})$  y V sea S, el compuesto de la fórmula general (I) se vuelve un tioxanteno de la fórmula general (IV)



5

Una fenotiazina de la fórmula general (III) y un tioxanteno de la fórmula general (V) dan lugar a isomería *cis* y *trans*. En el presente contexto, se dice que los compuestos de la fórmula general (IVa) están en la configuración *cis*, mientras que se dice que los compuestos de la fórmula general (IVb) están en la configuración *trans*:



10

en donde n es un número entero en el intervalo de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 y cada X se selecciona individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>. R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, arilo, ariloxycarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxycarbonilo, heteroarilcarbonilo, aminocarbonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo;

o R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo arilo, grupo cicloalquilo o grupo heterociclilo, preferiblemente un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo C<sub>3-6</sub>, preferiblemente un heteroarilo que contiene nitrógeno o un heterociclilo que contienen nitrógeno;

Se prefiere generalmente que los compuestos de la invención tengan la configuración *trans*, es decir la estructura ilustrada en la fórmula general (IVb).

En una realización preferida, X es hidrógeno y n es de 3 a 5, en particular 3 o 4. De esta manera, en una realización preferida de la invención, W tiene la estructura C=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CX(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>). En otra realización de la invención, W tiene la estructura C=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CX(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>). En otra realización de la invención, W tiene la estructura C=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CX(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>). En otra realización de la invención, W tiene la estructura C=CH-CH<sub>2</sub>-CH=C(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>). En otra realización de la invención, W tiene la estructura C=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH=C(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>). En otra realización de la invención, W tiene la estructura C=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH=C(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>).

En una realización interesante de la invención, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se selecciona cada uno individualmente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>. De acuerdo con esta realización, se prefiere que tanto R<sub>9</sub> como R<sub>10</sub> sean alquilo C<sub>1-6</sub>. Lo más preferiblemente tanto R<sub>9</sub> como R<sub>10</sub> son CH<sub>3</sub>.

En otra realización interesante de la invención, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman arilo, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterociclilo, tal como 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperidinilo. Preferiblemente, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno en donde el átomo de nitrógeno está separado por dos átomos de carbono del átomo de carbono al cual están unidos R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>. De acuerdo con esta realización, se prefiere que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formen un piperidinilo o un piperazinilo, en particular un piperidinilo. El anillo de piperidinilo puede no estar sustituido, pero preferiblemente está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, en particular en la posición *para*, es decir un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está unido covalentemente al átomo de nitrógeno del anillo de piperidinilo. En una realización sumamente preferida de la invención, el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona del grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, tal como -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, en particular -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH.

Como es evidente a partir de las fórmulas mostradas en la presente memoria y las definiciones asociadas con las mismas, ciertos compuestos descritos en la presente memoria son quirales. Por otra parte, la presencia de ciertos fragmentos insaturados o cíclicos o múltiples átomos estereogénicos proporciona la existencia de formas diastereoisómeras de algunos de los compuestos quimiosensibilizadores. Se pretende que la invención incluya todos los estereoisómeros, incluyendo isómeros ópticos, y mezclas de los mismos, así como también formas puras, parcialmente enriquecidas o, donde sea relevante, racémicas. En particular, muchos de los compuestos quimiosensibilizadores descritos en la presente memoria pueden estar en la forma de estereoisómeros *E* o *Z*, o mezclas de dichos isómeros.

En una realización preferida de la invención, W es C=CH-(CHX)<sub>n</sub>-CX(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) o W es C=CH-(CHX)<sub>n-1</sub>-CH=C(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>), y en esta realización se prefiere que n sea 2 o 3 o 4. Además, se prefiere que X sea hidrógeno o CH<sub>3</sub>. También se prefiere en esta realización que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formen un arilo. En una realización preferida, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterociclilo C<sub>3-6</sub>. Preferiblemente, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterociclilo C<sub>3-6</sub>.

En una realización preferida, R<sub>13</sub> es hidrógeno o CH<sub>3</sub>. Particularmente, se ha mostrado que cuando n es 2 y cada X es hidrógeno y R<sub>13</sub> es hidrógeno o CH<sub>3</sub>, los agentes de la fórmula general (IVa) y (IVb) muestran una actividad antiinfecciosa potente en concentraciones clínicamente relevantes. De esta manera, en una realización preferida de la invención, W junto con el grupo funcional unido al mismo forman una cadena de alqueno (C=C-(CHX)<sub>n</sub>) con un grupo piperidinilo. El grupo piperidinilo preferiblemente es no sustituido o sustituido en la posición *para* (R<sub>13</sub>). De esta manera, en una realización preferida, W junto con el grupo funcional unido al mismo es CCH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-4-metil-piperidinilo, CCH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-4-metil-piperidinilo, CCH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-piperidinilo o CCH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-piperidinilo. En particular, se prefiere la estructura donde W junto con el grupo funcional unido al mismo es CCH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-4-metil-piperidinilo.

Sorprendentemente, los agentes antiinfecciosos de tioxanteno de la presente invención son cada vez más eficientes como agentes antiinfecciosos con un grado creciente de pureza isomérica. En otras palabras, se ha mostrado sorprendentemente que mientras que tanto los agentes de la fórmula general (IVa) (isómeros *cis*) como los agentes

de la fórmula general (IVb) (isómeros *trans*) presentan propiedades antiinfecciosas potentes, las mezclas isoméricas de los agentes de las fórmulas generales (IVa) y (IVb) muestran una actividad antiinfecciosa reducida.

5 Particularmente, la presencia del isómero *trans* inhibe las propiedades antiinfecciosas del isómero *cis* y la presencia del isómero *cis* inhibe las propiedades antiinfecciosas del isómero *trans*. Incluso cantidades pequeñas de impurezas isoméricas de un isómero pueden inhibir las propiedades antiinfecciosas del otro isómero antiinfeccioso relevante.

Consecuentemente, se prefiere generalmente que los compuestos de la fórmula general (III) se utilicen como isómeros puros o sustancialmente puros. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con esta realización se utilizan preferiblemente en una pureza isomérica de por lo menos 60%, tal como por lo menos 70%, tal como por lo menos 80%, tal como por lo menos 90% o aún por lo menos 95% o incluso por lo menos 98%.

10 Se ha mostrado durante el curso de los experimentos que conducen a la presente invención que las formas *trans* de los compuestos de acuerdo con la invención son los agentes antiinfecciosos más potentes. Además, la falta aparente de actividad antipsicótica o efectos secundarios extrapiramidales de las formas *trans* las hace particularmente atractivas para el uso como agentes antiinfecciosos. Por consiguiente, se prefiere generalmente que los compuestos de la fórmula general (IV) tengan la configuración *trans*, es decir la estructura mostrada en la  
15 fórmula general (IVb).

Además, se debe entender que los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria incluyen posibles sales de los mismos, de las cuales por supuesto las sales farmacéuticamente aceptables son especialmente relevantes para las aplicaciones terapéuticas. Las sales incluyen sales de adición de ácido y sales básicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido son sales de clorhidrato, fumarato, oxalato, etcétera. Los ejemplos de sales básicas son sales donde el contraión (restante) se selecciona de metales alcalinos, tales como sodio y potasio, metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, sales de potasio e iones de amonio ( $\text{N}(\text{R})_4^+$ , donde los R designan independientemente alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , arilo o heteroarilo). Las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, aquellas descritas en Remington's - The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.) Lippincott, Williams & Wilkins: ISBN: 0683306472, 2000, y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

25 El efecto de los agentes antiinfecciosos se puede someter a ensayo como se describe en la presente memoria y la eficiencia del agente antiinfeccioso contra microorganismos seleccionados se puede expresar como el valor de CMI.

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

30 La antiinfectividad de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria, puede evaluarse por medio de cualquiera de los métodos disponibles para aquellas los expertos en la técnica, que incluyen los ensayos *in vitro* descritos en los ejemplos de la presente memoria. En una realización preferida de la invención, el agente antiinfeccioso y el agente infeccioso (y por lo tanto la enfermedad infecciosa que será tratada) presentan un valor de CMI igual a o menor que 50  $\mu\text{g/ml}$  y preferiblemente menor que 20  $\mu\text{g/ml}$  determinado como se describe en los ejemplos de la presente memoria. Más preferiblemente, el agente antiinfeccioso y el agente infeccioso exhiben un valor de CMI igual a o menor que 16  $\mu\text{g/ml}$  determinado como se describe en los ejemplos de la presente memoria. Aún más preferiblemente, el valor de CMI es igual a o menor que 8  $\mu\text{g/ml}$ , tal como igual a o menor que 4  $\mu\text{g/ml}$ , por ejemplo a lo sumo 4,0. Aún más preferiblemente, el valor de MIC es igual a o menor que 2  $\mu\text{g/ml}$ , tal como a lo sumo 2,0, a lo sumo 1,0 o aún a lo sumo 0,5.

Terapia, composiciones farmacéuticas y dosificaciones

40 Como se ha explicado anteriormente, los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas. De esta manera, los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa, en donde los agentes antiinfecciosos son el agente antiinfeccioso único.

Los compuestos descritos también se pueden utilizar en combinación con otros agentes antiinfecciosos.

45 De esta manera, en una realización la invención se refiere a los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria para el uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa, en donde los agentes antiinfecciosos son el agente antiinfeccioso único.

Además, los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento profiláctico de enfermedades infecciosas. Esto puede ser particularmente relevante en situaciones donde una persona tiene un alto riesgo de contraer infecciones, tales como pacientes inmunosuprimidos o pacientes que se someten a cirugía. De esta manera, los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria también se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de una enfermedad infecciosa, en donde los agentes antiinfecciosos son el agente antiinfeccioso único.

55 De esta manera, en otra realización de la invención se refiere a los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria para el uso en el tratamiento profiláctico de una enfermedad infecciosa, en donde los agentes

antiinfecciosos son el agente antiinfeccioso único.

En un aspecto adicional, la presente invención se dirige a los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria para el uso como medicamentos para el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se dirige a los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria para el uso como medicamentos para el tratamiento de infecciones resistentes a múltiples fármacos.

En un aspecto adicional, la presente invención se dirige a los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria para el uso (por ejemplo, como medicamentos) para inhibir el desarrollo de resistencia a antibióticos en un agente infeccioso.

10 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto un agente antiinfeccioso como se describe en la presente memoria.

Se ha mostrado que los compuestos de acuerdo con la invención tienen un efecto sinérgico cuando se utilizan en combinación con otros agentes antibacterianos. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar como compuestos quimiosensibilizadores.

15 El efecto de los compuestos quimiosensibilizadores (el cual se cree que es causado por la inversión de la resistencia a fármacos o la resistencia a múltiples fármacos) se puede someter a ensayo como se describe en la presente memoria y la eficiencia del compuesto quimiosensibilizador en combinación con agentes antiinfecciosos seleccionados contra microorganismos seleccionados puede ser expresada como la relación de DR y/o el índice de CIF.

20 La relación de Resistencia a Fármacos (DR, por sus siglas en inglés) se define como la relación entre el valor de CMI para un agente antiinfeccioso solo dividido por la CMI para el agente antiinfeccioso en presencia del compuesto quimiosensibilizador. Esta relación representa el incremento en la potencia aparente del agente antiinfeccioso causada por el compuesto quimiosensibilizador y se puede expresar como

$$\text{relación de DR} = (\text{CMI}_{\text{agente antiinfeccioso}}) / (\text{CMI}_{\text{agente antiinfeccioso} + \text{compuesto quimiosensibilizador}})$$

25 El índice de concentración inhibidora fraccionaria (CIF) se puede calcular para cada agente antiinfeccioso solo y en combinación con un compuesto quimiosensibilizador de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$\text{CIF} = \text{CIF}_{\text{compuesto quimiosensibilizador}} + \text{CIF}_{\text{agente antiinfeccioso}}$$

donde:

$$\text{CIF}_{\text{compuesto quimiosensibilizador}} = (\text{CMI}_{\text{compuesto quimiosensibilizador} + \text{agente antiinfeccioso}}) / (\text{CMI}_{\text{compuesto quimiosensibilizador}})$$

30 
$$\text{CIF}_{\text{agente antiinfeccioso}} = (\text{CMI}_{\text{agente antiinfeccioso} + \text{compuesto quimiosensibilizador}}) / (\text{CMI}_{\text{agente antiinfeccioso}})$$

Los efectos sinérgicos de los compuestos quimiosensibilizadores descritos en la presente memoria, es decir, su capacidad para invertir la resistencia a fármacos o la resistencia a múltiples fármacos en un microorganismo, se pueden evaluar por medio de cualquiera de los métodos disponibles para los expertos en la técnica, incluyendo los ensayos *in vitro* descritos en los ejemplos en la presente memoria. En una realización preferida de la invención, el compuesto quimiosensibilizador, el agente antiinfeccioso y el agente infeccioso (y por lo tanto la enfermedad infecciosa a ser tratada) presentan un índice de CIF de a lo sumo 0,5 cuando se determina como se describe en los ejemplos en la presente memoria. Más preferiblemente, el índice de CIF es a lo sumo 0,4, tal como a lo sumo 0,3.

Para los compuestos quimiosensibilizadores, los cuales son inhibidores efectivos, esto significa que la relación  $(\text{CMI}_{\text{compuesto quimiosensibilizador} + \text{agente antiinfeccioso}}) / (\text{CMI}_{\text{compuesto quimiosensibilizador}})$  se vuelve más cercana a cero, lo cual a su vez significa que  $\text{CIF}_{\text{compuesto quimiosensibilizador}} \approx 0$ . Esto también significa que  $\text{CIF} \approx \text{CIF}_{\text{agente antiinfeccioso}} = (\text{CMI}_{\text{agente antiinfeccioso} + \text{compuesto quimiosensibilizador}}) / (\text{CMI}_{\text{agente antiinfeccioso}}) \approx 1/\text{DR}$ .

Por consiguiente, en otra realización preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención y el agente infeccioso (y por lo tanto la enfermedad infecciosa a ser tratada) presentan una relación de DR de por lo menos 2. Más preferiblemente, la relación de DR es por lo menos 5, tal como por lo menos 10, por ejemplo, por lo menos 20. Incluso más preferiblemente, el valor de MIC es por lo menos 30, tal como por lo menos 50, por lo menos 75 o incluso por lo menos 100.

#### Terapia

Como se entenderá a partir de la descripción de la presente memoria, la enfermedad infecciosa que se va a tratar es causada normalmente por un agente infeccioso, tal como una bacteria, un virus, un hongo o un parásito intra- o extracelular, en particular una bacteria. El agente infeccioso típicamente es de origen natural, es decir una bacteria de origen natural, un virus de origen natural, un hongo de origen natural o un parásito intra- o extracelular de origen

natural, en particular una bacteria de origen natural.

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

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

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

10 En otras realizaciones, el agente infeccioso es, por ejemplo, de un género seleccionado del grupo que consiste en Methanobacterium, Sulfolobus, Archaeoglobus, Rhodobacter y Sinorhizobium.

En otras realizaciones, el agente antiinfeccioso es, por ejemplo, una bacteria ácido-resistente de la especie Mycobacterium, tal como Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium avium y Mycobacterium leprae, junto con miembros de un género relacionado Nocardia tal como Nocardia asteroides, Nocardia brasiliensis y Nocardia caviae.

15 En otras realizaciones más, el agente infeccioso es un hongo, tal como del género Mucor o Candida, por ejemplo, Mucor racemosus o Candida albicans; del género Cryptococcus por ejemplo, Cr. Neoformans; o del género Aspergillus, por ejemplo, A. fumigatus.

En todavía otras realizaciones, el agente infeccioso es un protozoo, tal como un parásito de la malaria o criptosporidio.

20 La toxicidad y eficacia terapéutica de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria pueden determinarse por medio de procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células o animales experimentales, por ejemplo, determinando el valor de DL<sub>50</sub> (la dosis letal para 50% de la población) y el valor de DE<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre DL<sub>50</sub> y DE<sub>50</sub> (DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>). Los agentes antiinfecciosos que presentan índices terapéuticos grandes son preferidos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo de células o estudios en animales se pueden utilizar en la formulación de un intervalo de dosificación para el uso en sujetos humanos. La dosificación de dichos agentes antiinfecciosos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen el valor de DE<sub>50</sub> con poco o nada de toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

#### Composiciones farmacéuticas

Los agentes antiinfecciosos que se describen en la presente memoria típicamente se formulan en una composición farmacéutica antes del uso como una sustancia farmacológica.

35 Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente antiinfeccioso como se describe en la presente memoria y por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 La vía de administración de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria puede ser cualquier vía adecuada que conduzca a una concentración en la sangre o tejido correspondiente a una concentración clínicamente relevante. De esta manera, por ejemplo, las siguientes vías de administración pueden ser aplicables aunque la invención no está limitada a las mismas: la vía oral, vía parenteral, vía cutánea, vía nasal, vía rectal, vía vaginal y vía ocular. Debe estar claro para un experto en la técnica que la vía de administración depende del agente antiinfeccioso particular en cuestión, particularmente, la selección de la vía de administración depende de las propiedades fisicoquímicas del agente antiinfeccioso junto con la edad y peso del paciente y de la enfermedad o afección particular y la gravedad de la misma. En general, sin embargo, se prefieren las vías oral y parental.

45 Los agentes antiinfecciosos que se describen en la presente memoria pueden estar contenidos en cualquier cantidad apropiada en la composición farmacéutica y están contenidos generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,1-95% en peso del peso total de la composición. La composición puede presentarse en una forma farmacéutica, tal como una forma farmacéutica unitaria, la cual es adecuada para la vía de administración oral, parenteral, rectal, cutánea, nasal, vaginal y/u ocular. De esta manera, la composición puede estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles inclusive hidrogeles, pastas, pomadas, cremas, emplastos, pociones, dispositivos de suministro, supositorios, enemas, composiciones inyectables, implantes, pulverizaciones, aerosoles y en otra forma adecuada.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, véase por ejemplo "Remington's Pharmaceutical Sciences" y "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", editados por

Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988. Típicamente, los agentes antiinfecciosos que se describen en la presente memoria son formulados con (por lo menos) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables son aquellos conocidos por el experto en la técnica.

- 5 Las composiciones farmacéuticas para uso oral incluyen comprimidos que contienen un agente antiinfeccioso como se describe en la presente memoria, opcionalmente en combinación con por lo menos un agente antiinfeccioso adicional, en una mezcla con excipientes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes, tales como sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, croscarmelosa de sodio, alginatos o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábica, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio-aluminio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol; y agentes lubricantes, que incluyen sustancias deslizantes y antiadhesivos, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes saborizantes, plastificantes, humectantes, agentes amortiguadores, etcétera.

- 20 Los comprimidos pueden no estar recubiertos o se pueden recubrir por técnicas conocidas, opcionalmente para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar en consecuencia una acción sostenida durante un período más prolongado. El recubrimiento puede adaptarse para liberar el agente antiinfeccioso en un patrón predeterminado, por ejemplo, con el propósito de obtener una formulación de liberación controlada (véase posteriormente) o puede adaptarse para no liberar la sustancia farmacológica activa hasta después del paso por el estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (por ejemplo, basado en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, (Eudragit E<sup>®</sup>), polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona) o un recubrimiento entérico (por ejemplo basado en un copolímero de ácido metacrílico (Eudragit L y S<sup>®</sup>), ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), goma laca y/o etilcelulosa).

- 30 Además, se puede emplear un material de retardo tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Además, las composiciones en comprimidos sólidos mencionadas anteriormente pueden ser provistas con un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados, por ejemplo, degradación química, antes de la liberación del agente antiinfeccioso.

- 35 El recubrimiento se puede aplicar sobre la forma farmacéutica sólida de manera similar a aquella descrita en "Aqueous film coating" por James A. Seitz en "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Volumen 1, páginas 337-349 editado por Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988.

- 40 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como comprimidos masticables o como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, almidón de patata, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de olivo.

- 45 Los polvos y gránulos pueden prepararse utilizando los ingredientes mencionados anteriormente para los comprimidos y cápsulas de manera convencional utilizando, por ejemplo, una mezcladora, un aparato de lecho fluidizado o un equipo de secado por atomización.

Las composiciones de liberación controlada para uso oral pueden elaborarse, por ejemplo, para liberar la sustancia farmacológica activa al controlar la disolución y/o la difusión de la sustancia farmacológica activa.

- 50 La liberación controlada por disolución o difusión puede lograrse por medio del recubrimiento apropiado de una formulación en comprimido, cápsula, pelet o gránulo del agente antiinfeccioso o por medio de la incorporación del agente antiinfeccioso en cuestión en, por ejemplo, una matriz apropiada.

- 55 Un recubrimiento de liberación controlada puede comprender una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente y/o, por ejemplo, goma laca, cera de abeja, Glicowax, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido di-poli-láctico, butirato de acetato de celulosa, poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metacrilato de metilo, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles.

En una formulación en matriz de liberación controlada del agente antiinfeccioso, el material de la matriz puede comprender, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triesterato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno y/o fluorocarburo halogenado.

5 Una composición de liberación controlada de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria también puede estar en forma de un comprimido o cápsula flotante, es decir, un comprimido o cápsula que con la administración oral flota en la parte superior del contenido gástrico durante un cierto período de tiempo. Una formulación en comprimido flotante del agente antiinfeccioso en cuestión puede prepararse por granulación de una mezcla del agente antiinfeccioso, excipientes y 20-75% en p/p de hidrocoloides, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los gránulos obtenidos entonces se pueden comprimir en comprimidos. Al hacer contacto con el jugo gástrico, la tableta puede formar una barrera de gel sustancialmente impermeable al agua alrededor de su superficie. Esta barrera de gel toma parte en el mantenimiento de una densidad menor que uno, permitiendo en consecuencia que la tableta permanezca flotando en el jugo gástrico.

10 Los polvos, polvos dispersables o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua también son formas farmacéuticas convenientes. La formulación como una suspensión proporciona el agente antiinfeccioso en una mezcla con un agente de dispersión o humidificante, agente de suspensión y uno o más conservantes.

15 Los agentes de dispersión o humectantes adecuados son, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina o productos de condensación de óxido de etileno con, por ejemplo un ácido graso, un alcohol alifático de cadena larga o un éster parcial derivado de ácidos grasos y un hexitol o anhídridos de hexitol, por ejemplo estearato de polioxietileno, monooleato de sorbitol polioxietilénico, monooleato de sorbitán polioxietilénico, etcétera.

20 Los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, alginato de sodio, etcétera.

25 La composición farmacéutica también puede administrarse por vía parenteral por inyección, infusión o implante (intravenoso, intramuscular, intraarticular, subcutáneo o similares) en formas farmacéuticas, formulaciones o por ejemplo dispositivos de suministro adecuados o implantes que contienen vehículos y adyuvantes no tóxicos, convencionales, farmacéuticamente aceptables.

30 La formulación y preparación de dichas composiciones son bien conocidas por lo expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Las formulaciones específicas se pueden encontrar en el libro de texto titulado "Remington's Pharmaceutical Sciences".

35 Las composiciones para uso parenteral pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo en ampollas o en viales que contienen varias dosis y en los cuales se puede agregar un conservante adecuado (véase posteriormente). La composición puede estar en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de suministro para el implante, o puede presentarse como un polvo seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Además de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria, las composiciones pueden comprender vehículos y/o excipientes adecuados, parenteralmente aceptables o la sustancia farmacológica activa se puede incorporar en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o similares para la liberación controlada. Además, la composición puede comprender convenientemente, además, agentes de suspensión, solubilización, estabilización, ajuste de pH y/o agentes de dispersión.

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

45 Como se indicó anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden contener el agente antiinfeccioso en la forma de una inyección estéril. Para preparar dicha composición, el agente antiinfeccioso se disuelve o suspende en un vehículo líquido, parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse está el agua, agua ajustada a un pH adecuado por la adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. La formulación acuosa también puede contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo. En casos donde el agente antiinfeccioso solo es escasa o ligeramente soluble en agua, se puede agregar un agente potenciador de la disolución o solubilizante o el disolvente puede comprender, además de agua, 10-60% en p/p de propilenglicol o similares.

#### Dosificaciones

55 Como se ha descrito con mayor detalle previamente, un aspecto importante de la presente invención es la comprensión que los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria son capaces de eliminar los agentes infecciosos cuando se administran en cantidades clínicamente relevantes, es decir, en cantidades suficientemente pequeñas para evitar los graves efectos secundarios que están asociados normalmente con los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria.



Se entenderá que la dosificación que se va a administrar dependerá de la forma de administración (véase posteriormente). Independientemente de la forma de administración, el agente antiinfeccioso debe administrarse en cantidades clínicamente relevantes, es decir en cantidades que por una parte ejerzan el efecto terapéutico relevante, pero que por otra parte no proporcionen graves efectos secundarios.

- 5 Los agentes antiinfecciosos de acuerdo con la invención pueden unirse a varios constituyentes en el suero, necesitando de esta manera una dosificación mayor del agente. Sin embargo, una dosificación demasiado alta puede conducir a efectos secundarios indeseados. De esta manera, con el fin de alcanzar los objetivos de la invención, es apropiada una concentración en el suero en estado estacionario menor que 200 mg/ml, tal como 150 mg/ml o 100 mg/ml o 50 mg/l, preferiblemente 20 mg/l de agente no unido libre. En general, el tratamiento de infecciones de bacterias Gram negativas requiere dosis más altas que el tratamiento de infecciones por bacterias Gram positivas. De esta manera, en una realización preferida de la invención, el agente antiinfeccioso descrito en la presente memoria se administra en una cantidad clínicamente relevante dando lugar a una concentración en el suero en estado estacionario entre 0,5 y 200 mg/ml, tal como entre 0,5 y 150 mg/ml o entre 0,5 y 100 mg/ml o entre 1,0 y 50 mg/l o entre 1,5 y 20 mg/l de agente no unido libre. Más preferiblemente, el agente antiinfeccioso se administra en una cantidad relevante dando lugar a una concentración en el suero en estado estacionario menor que 10 mg/l tal como menor que 8,0 mg/l. Más preferiblemente, el agente antiinfeccioso se administra en una cantidad clínicamente relevante dando lugar a una concentración en el suero en estado estacionario menor que 7,0 mg/l, tal como menor que 6,0 mg/l, por ejemplo menor que 5,0 mg/l. En algunos casos, el agente antiinfeccioso se administra en una cantidad clínicamente relevante dando lugar a una concentración en el suero en estado estacionario menor que 4,0 mg/l, tal como menor que 3,0 mg/l, por ejemplo menor que 2,0 mg/l. En algunos casos, el agente antiinfeccioso se administra en una cantidad clínicamente relevante dando lugar a una concentración en el suero en estado estacionario menor que 1,5 mg/l, por ejemplo, aproximadamente 1,0 mg/l o aproximadamente 0,5 mg/l.

En otras palabras, el agente antiinfeccioso se administra preferiblemente en una cantidad clínicamente relevante dando lugar a una concentración en el suero en estado estacionario en el intervalo de 0,01  $\mu\text{g/l}$  a menos de 200,0 mg/l, tal como de 0,01  $\mu\text{g/l}$  a menos de 150,0 mg/l, tal como de 0,01  $\mu\text{g/l}$  a menos de 100,0 mg/l, tal como de 0,01  $\mu\text{g/l}$  a menos de 50,0 mg/l, tal como de 0,01  $\mu\text{g/l}$  a menos de 20,0 mg/l, tal como de 0,01  $\mu\text{g/l}$  a menos de 10,0 mg/l y tal como de 0,01  $\mu\text{g/l}$  a menos de 8,0 mg/l, tal como en el intervalo de 0,02  $\mu\text{g/l}$  a 7,0 mg/l, por ejemplo en el intervalo de 0,04  $\mu\text{g/l}$  a 6,0 mg/l. Más preferiblemente, la concentración en el suero en estado estacionario del agente antiinfeccioso está en el intervalo de 0,06  $\mu\text{g/l}$  a 5,0 mg/l, tal como en el intervalo de 0,08  $\mu\text{g/l}$  a 4,0 mg/l, por ejemplo en el intervalo de 0,1  $\mu\text{g/l}$  a 3,0 mg/l. Aún más preferiblemente, la concentración en el suero en estado estacionario del agente antiinfeccioso está en el intervalo de 0,2  $\mu\text{g/l}$  a 2,0 mg/l, tal como en el intervalo de 0,4  $\mu\text{g/l}$  a 2,0 mg/l, por ejemplo en el intervalo de 0,5  $\mu\text{g/l}$  a 2,0 mg/l. Aún más preferiblemente, la concentración en el suero en estado estacionario del agente antiinfeccioso está en el intervalo de 0,6  $\mu\text{g/l}$  a 2,0 mg/l, tal como en el intervalo de 0,8  $\mu\text{g/l}$  a 2,0 mg/l, por ejemplo en el intervalo de 0,9  $\mu\text{g/l}$  a 2,0 mg/l. Lo más preferiblemente, la concentración en el suero en estado estacionario del agente antiinfeccioso está en el intervalo de 1,0  $\mu\text{g/l}$  a 2,0 mg/l, tal como en el intervalo de 1,5  $\mu\text{g/l}$  a 2,0 mg/l, por ejemplo en el intervalo de 1,5  $\mu\text{g/l}$  a 1,5 mg/l.

El agente antiinfeccioso se administra preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 10.000 mg al día, tal como de aproximadamente 0,5 a 5000 mg al día, o tal como de aproximadamente 1,0 a 2000 mg al día, o tal como de aproximadamente 2,0 a 1000 mg al día. Como entenderá el experto en la técnica, la cantidad real que será administrada dependerá entre otros de la vía de administración, es decir, si el agente antiinfeccioso se administra por vía oral, intravenosa, intramuscular, etcétera.

Para las composiciones adaptadas para la administración oral para el uso sistémico, la dosificación es normalmente de 1 mg a 3 g por dosis administrada 1-4 veces al día durante 1 día a 12 meses dependiendo de la enfermedad infecciosa que será tratada.

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

Las concentraciones en el suero en estado estacionario y dosificaciones mencionadas anteriormente darán lugar a los efectos clínicos deseados y, al mismo tiempo, evitarán los efectos secundarios graves que están asociados normalmente con los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria. Algunos de los agentes antiinfecciosos descritos en la presente memoria, en particular los agentes antiinfecciosos de la fórmula general IIIb, pueden administrarse sin embargo en cantidades más altas, dando lugar así a concentraciones en el suero en estado estacionario superiores a los niveles indicados anteriormente. Esto es debido al hecho que se espera que estos agentes antiinfecciosos no presenten efectos secundarios graves, incluso cuando se administren en cantidades más altas.

La invención es ilustrada además por los siguientes ejemplos no limitantes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Bacterias

Los aislados clínicos se obtuvieron de los Estados Unidos de América, Canadá, Europa y el Medio Oriente y las cepas de control estándar se obtuvieron de ATCC (American Type Culture Selection, EUA) y CCUG (Control Culture University of Göteborg, Suecia). La colección incluyó aislados multirresistentes y representa bacterias y hongos clínicamente importantes.

- 5 Las células resistentes eran aproximadamente de 10 a 1000 veces más resistentes en comparación con líneas de células sensibles y mantuvieron un fenotipo de resistencia a fármacos estable cuando se desarrollaron en un medio exento de fármacos. Todos los estafilococos se clasificaron con el propósito de asegurar que los aislados no representaran el mismo clon/cepa.

#### Fármacos

- 10 Los fármacos se disolvieron en pequeñas cantidades de agua o DMSO al 1% (concentración de cultivo final de DMSO menor que 0,05% de DMSO) antes de la dilución con el medio. Las soluciones se prepararon recientemente para cada experimento. La pureza de los compuestos era > 95%.

#### Efecto de los fármacos sobre el crecimiento de células microbianas

- 15 El crecimiento de células se ensayó utilizando las pruebas de susceptibilidad a la concentración mínima inhibidora (CMI) por medio del uso del método de caldo de microdilución de acuerdo con las Guías de NCCLS (NCCLS Guidelines, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: Approved Standard, Sexta Edición, Volumen 23; Número 2). La concentración mínima inhibidora (CMI) se define como la concentración más baja de fármaco la cual inhibe el crecimiento del organismo de prueba, en el sentido de que no se detecta un crecimiento visible (inhibición total de crecimiento). En el ejemplo 2, la CMI de los compuestos  
20 utilizados en microorganismos fúngicos se determinó a partir de las mediciones de CI90 de acuerdo con las Guías de NCCLS.

- Un cultivo en fase logarítmica de bacterias se diluyó con medio Mueller-Hinton precalentado, reciente y se ajustó a una DO definida a 600 nm con el propósito de proporcionar una concentración final de  $1 \times 10^{4-5}$  bacterias/ml de medio. El cultivo de bacterias se transfirió a placas de microvaloración y se añadió cultivo a cada pocillo. El fármaco se agregó al cultivo de bacterias en los pocillos como series de dilución dobles de fármaco con el propósito de proporcionar concentraciones finales que variaban de 0,03 a 128  $\mu\text{g/ml}$ . Las bandejas se incubaron a 37°C por medio de agitación en un analizador robótico, PowerWave<sub>x</sub>, software KC<sup>+</sup>, Kebo.Lab, Copenhagen, durante 16 horas y las densidades ópticas se midieron a 600 nm durante el tiempo de incubación con el propósito de registrar las curvas de crecimiento. Los pocillos que contenían el cultivo de bacterias sin fármaco se utilizaron como controles para asegurar el tamaño de inóculo correcto y el crecimiento bacteriano durante la incubación. Los cultivos se sometieron a ensayo con el propósito de detectar contaminaciones. Cada experimento se repitió por triplicado. Los valores de CMI representan los valores promedio de dos experimentos separados por triplicado. La variación dentro de y entre ensayos fue <5%.

#### Definición del efecto inhibidor de crecimiento de los agentes antiinfecciosos

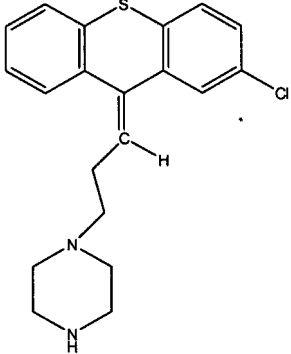
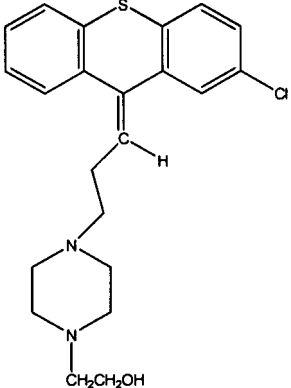
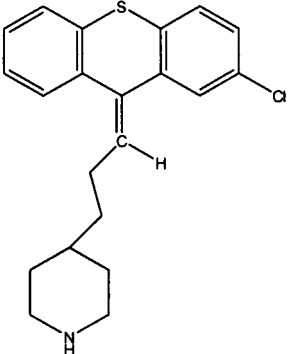
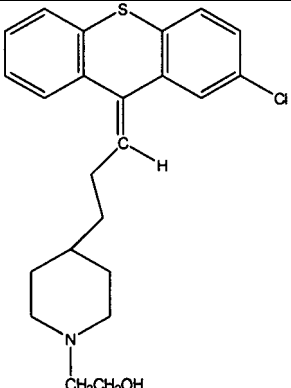
- 35 El crecimiento bacteriano en los pocillos se describe por la fase de latencia, es decir, el período hasta (antes) que se inicia el crecimiento, la fase logarítmica es decir el período con la velocidad de crecimiento máxima, la fase de estado estacionario seguida por la fase de muerte. Estos parámetros se utilizan cuando se evalúa el efecto inhibidor del fármaco sobre el crecimiento bacteriano, al comparar las curvas de crecimiento con y sin fármaco.

- 40 La inhibición total del crecimiento bacteriano se define como: DO (16 h) = DO (0 h) o sin crecimiento visible de acuerdo con las Guías de NCCLS.

La inhibición 90 (CI90) se define como: DO que responde a una inhibición de crecimiento de 90%.

En los ejemplos posteriores, los compuestos ensayados son como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Los compuestos de prueba 1 (N-desalquil-transclopentixol) y 2 (trans-clopentixol) son compuestos comparativos

| Nº | Estructura  | R <sub>2</sub> | n | X <sub>2</sub>                     | Heterociclo |
|----|---|----------------|---|------------------------------------|-------------|
| 1  |    | Cl             | 2 | H                                  | piperazina  |
| 2  |   | Cl             | 2 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | piperazina  |
| 3  |  | Cl             | 2 | H                                  | piperidina  |
| 4  |  | Cl             | 2 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | Piperidina  |

Ejemplo 1a: Efecto sobre aislados bacterianos clínicamente relevantes

5 Conclusión: El efecto antiinfeccioso del compuesto 3 es superior en comparación con los compuestos 1 y 2.

Cepas: Todas las cepas utilizadas son aislados clínicos multirresistentes que incluyen resistencia contra antibióticos de betalactam, quinolonas y aminoglicósidos (valores de CMI > 16 µg por ml). Diez cepas en cada grupo de prueba.

Tabla 1a: Valores medios de CMI de los compuestos ( $\mu\text{m/ml}$ ). Diez cepas en cada grupo de prueba.

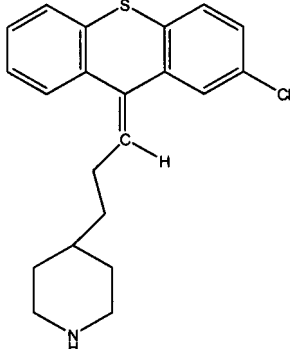
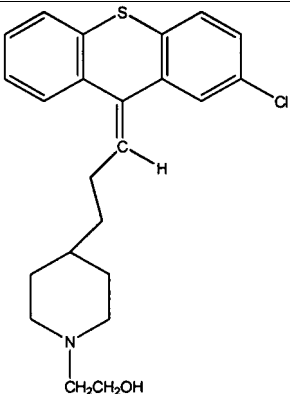
| Compuesto   | S. aureus | S. epidermidis | E. faecalis | E. faecium | E. coli |
|-------------|-----------|----------------|-------------|------------|---------|
| Compuesto 2 | 8         | 8              | 1           | 1          | 16      |
| Compuesto 1 | 3,6       | 2,4            | 0,6         | 0,6        | 6       |
| Compuesto 3 | 2         | 1              | 0,1         | 0,1        | 3       |

Como se observa, el Compuesto 3 presenta una fuerte actividad antiinfecciosa y es superior al transclopentixol y N-desalquil-transclopentixol en todos los grupos de prueba.

- 5 Ejemplo 1b. Efecto sobre aislados humanos clínicamente relevantes de especies multirresistentes y susceptibles de Staphylococci, Streptococci, Micrococci y especies Gram negativas

Los aislados bacterianos humanos clínicamente relevantes de Staphylococci, Streptococci, Micrococci y especies Gram negativas se cultivaron y se ensayó, como se ha descrito anteriormente, la susceptibilidad hacia los compuestos listados en la Tabla 1b. Los resultados se muestran en la Tabla 1b.

- 10 Tabla 1b. Efecto antimicrobiano de compuestos de fenotiazina o tioxanteno desalquilados en aislados clínicos multirresistentes, resistentes y susceptibles de Staphylococci, Micrococci, Streptococci y especies Gram negativas

| Estructura  | R <sub>2</sub> | n | X <sub>2</sub>                     | Heterociclo | Microorganismo* (nº: 16)                   | CMI $\mu\text{m/ml}$ Promedio |
|---|----------------|---|------------------------------------|-------------|--|-------------------------------|
|   | Cl             | 2 | H                                  | piperidina  | Staphylococci, Micrococci, Inclusive MRSA  | 0,25                          |
|   |                |   |                                    |             | Streptococci                               | 0,25                          |
|   |                |   |                                    |             | Especies Gram negativas                    | 3                             |
|  | Cl             | 2 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | piperidina  | Staphylococci, Micrococci, Incluyendo MRSA | 1                             |
|   |                |   |                                    |             | Streptococci                               | 1                             |
|   |                |   |                                    |             | Especies Gram negativas                    | 3                             |

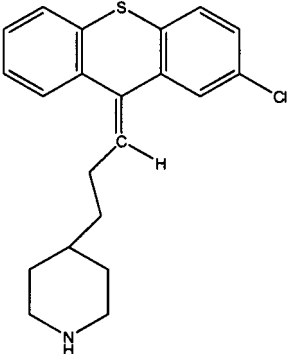
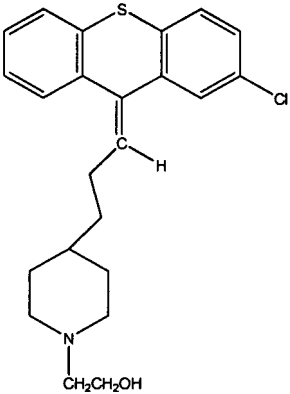
\* Cada grupo consiste en 8 aislados multirresistentes y 8 aislados susceptibles.

- 15 Los resultados en la Tabla 1b muestran que los compuestos ensayados presentan una fuerte actividad antimicrobiana contra todos los aislados clínicos Gram positivos y Gram negativos incluyendo todos los aislados multirresistentes. Los efectos de los compuestos tuvieron aproximadamente una potencia igualmente modesta en los aislados tanto sensibles como resistentes (los datos no se muestran).

Ejemplo 2. Efecto sobre aislados clínicos resistentes de Enterococcus faecalis y Enterococcus faecium

Los aislados clínicamente relevantes se cultivaron y se sometieron a ensayo como se ha descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

- 20 Tabla 2. Efecto antimicrobiano de compuestos de fenotiazina o tioxanteno desalquilados sobre aislados clínicos multirresistentes, resistentes y susceptibles de especies de Enterococci

| Estructura   | R <sub>2</sub> | n | X <sub>2</sub>                     | Heterociclo | Microorganismo*<br>(no: 16) | CMI µ/ml<br>Promedio<br>(intervalo) |
|--|----------------|---|------------------------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|   | Cl             | 2 | H                                  | piperidina  | Enterococci sp.             | 0,125<br>(0,06-0,125)               |
|  | Cl             | 2 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | piperidina  | Enterococci sp.             | 0,5<br>(0,125-1,0)                  |

\* Cada grupo consiste en 8 aislados multirresistentes que representan las siguientes resistencias VanB: aislados (presentan resistencia al glicopéptido *vanB* la cual afecta principalmente la vancomicina y no teicoplanina); VanA (los aislados presentan resistencia al glicopéptido *vanA* la cual afecta tanto a la vancomicina como a la teicoplanina); HLAR: (los aislados presentan nivel alto de resistencia a aminoglicósidos); BLR,CR (los aislados presentan resistencia a betalactam y carbapenem) y 8 aislados susceptibles.

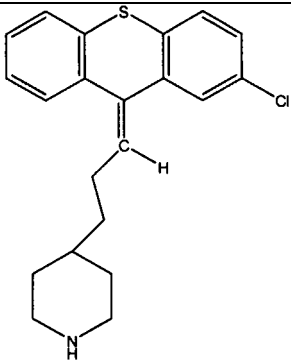
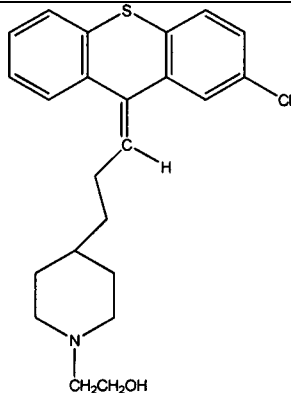
El experimento muestra que los compuestos ensayados presentan una fuerte actividad antimicrobiana contra aislados resistentes y multirresistentes que incluyen especies de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, resistentes a teicoplanina y de alto nivel de resistencia a aminoglicósidos. Los efectos de los compuestos tuvieron aproximadamente una potencia igualmente modesta en los aislados tanto sensibles como resistentes (los datos no se muestran).

Ejemplo 3. Efecto antibacteriano de compuestos de fenotiazina o tioxanteno desalquilados sobre aislados clínicos de hongos

El efecto antibacteriano de los compuestos de fenotiazina o tioxanteno desmetilados/desalquilados se analizó por medio de estudios de inhibición de crecimiento que exponen las células a 0-32 µg/ml de fármaco. Cada experimento se repitió por triplicado. Los valores de CMI representan los valores promedio de dos experimentos por triplicado separados.

4 aislados clínicos de especies de *Candida* (que incluyen 3 aislados resistentes a fluconazol) se subcultivaron durante 24 horas en agar de glucosa Sabouraud antes de la prueba de susceptibilidad. Las pruebas de microdilución de caldo se realizaron de acuerdo con el documento de NCCLS M27-A (Referencia: National Committee for Clinical Laboratory Standards (1997). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard M27-A*. NCCLS, Wane, PA.). Las placas de microvaloración se leyeron de manera espectrofotométrica a 530 nm, después de mezclar los pocillos al pipetear a los sedimentos de levadura resuspendidos. En este experimento, la CMI se definió como la dilución de fármaco más baja que daba como resultado una inhibición de crecimiento de 90%. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Efecto antimicrobiano de compuestos de fenotiazina o tioxanteno desalquilados sobre aislados clínicos multirresistentes, resistentes y susceptibles de especies de *Candida*

| Estructura   | R <sub>2</sub> | n | X <sub>2</sub>                     | Heterociclo | CIM $\mu$ /ml Promedio (intervalo) |
|--|----------------|---|------------------------------------|-------------|------------------------------------|
|   | Cl             | 2 | H                                  | piperidina  | 1,0<br>(0,25-2,0)                  |
|  | Cl             | 2 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | piperidina  | 1,5<br>(0,125-2,0)                 |

\* Cada grupo consiste en 8 aislados multirresistentes, que incluyen aislados de especies de *Candida* resistentes a fluconazol y 8 aislados clínicos susceptibles.

- 5 Los resultados muestran que los compuestos ensayados presentan una actividad antifúngica fuerte contra los aislados clínicos de especies de *Candida* incluyendo todos los aislados multirresistentes. Los efectos de los compuestos tuvieron aproximadamente una potencia igualmente modesta en los aislados tanto sensibles como resistentes (los datos no se muestran).

Ejemplo 4a. Efectos sinérgicos de compuestos de fenotiazina o tioxanteno desalquilados

10 Materiales y métodos:

El efecto de los compuestos se ensayó de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2005/105145. En resumen, el crecimiento celular se ensayó utilizando las pruebas de susceptibilidad a la CMI mediante el uso del método de caldo de microdilución de acuerdo con las Guías de NCCLS (NCCLS Guidelines, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard, Sexta Edición, Volumen 23; Número 2).

15

CIF:

El índice de concentración Inhibidora fraccionaria (CIF) se calculó para cada compuesto como se describe en el documento WO2005/105145. La sinergia se definió para los índices de concentración Inhibidora fraccionaria (CIF) menores que 0,5.

20 Aislados bacterianos:

*Enterococcus faecalis*: 8 aislados clínicos seleccionados *in vivo* resistentes a múltiples fármacos. Resistentes a ampicilina, ciprofloxacina, gentamicina y de resistencia disminuida o completa a vancomicina. Que expresan un cambio en el objetivo precursor de la pared celular como un mecanismo de resistencia muy importante (expresión del gen VanA).

- 25 *Staphylococcus aureus*: 8 aislados clínicos seleccionados *in vivo* (MRSA). Resistentes a antibióticos de meticilina y beta-lactama. Susceptibles a teicoplanina, cloranfenicol, fosfomicina, metilmicina y vancomicina.

*E. coli*: 8 aislados clínicos resistentes a múltiples fármacos seleccionados *in vivo* de *E. coli*. Resistentes a tetraciclina, beta-lactamas, fluoroquinolonas, cloranfenicol y aminoglicósido.

La Tabla 4a muestra el efecto sinérgico de los compuestos ensayados 1, 2, 3 y 4 en combinación con ciprofloxacina, gentamicina, tetraciclina y dicloxacilina, respectivamente, ensayados en aislados bacterianos resistentes. La sinergia se definió para los índices de concentración Inhibidora fraccionaria (CIF) menores que 0,5 (\*valores promedio)

| Cepa (Nº)          | Resistencia | Antibiótico    | Comp. 1 | Comp. 2 | Comp. 3 | Comp. 4 |
|--------------------|-------------|----------------|---------|---------|---------|---------|
| E. coli<br>(8)     | MDR         | Ciprofloxacina | 0,47    | 0,44    | 0,44    | 0,47    |
|                    |             | Ampicilina     | 0,47    | 0,47    | 0,44    | 0,44    |
|                    |             | Gentamicina    | 0,47    | 0,44    | 0,44    | 0,47    |
|                    |             | Tetraciclina   | 0,47    | 0,47    | 0,44    | 0,44    |
| S. aureus<br>(8)   | MRSA        | Dicloxacilina  | 0,28    | 0,37    | 0,25    | 0,34    |
| E. faecalis<br>(8) | MDR/ VRE    | Ciprofloxacina | 0,28    | 0,47    | 0,25    | 0,34    |
|                    |             | Dicloxacilina  | 0,28    | 0,47    | 0,25    | 0,34    |

\* Compuestos ensayados en concentraciones que corresponden a 1/4 del valor de CMI.

Los índices de CIF para los compuestos muestran que estos compuestos son sinérgicos en la promoción de los efectos antibacterianos de los agentes antiinfecciosos en las células resistentes a fármacos. Todos los índices de CIF para los compuestos quimiosensibilizadores ensayados en células resistentes a fármacos fueron <0,5. El compuesto 3 era el más potente de todos los compuestos quimiosensibilizadores ensayados, seguido del compuesto 1, el compuesto 4 y el compuesto 2. De esta manera, el uso clínico de los compuestos en combinación con un agente antiinfeccioso cambiaría probablemente la CMI de este agente antiinfeccioso para las células DR a muy por debajo de la concentración clínicamente alcanzable, mostrando concentraciones efectivas en concentraciones inferiores a 0,06 µg/ml. El efecto anti-DR fue como se esperaba más potente en las células resistentes. Sin embargo, se mostró un efecto potenciador de antibiótico notable también en las células susceptibles, lo que indica enfáticamente que el efecto anti-DR de estos compuestos quimiosensibilizadores no está restringido a células que expresan en exceso bombas de eflujo o betalactamasa y el mecanismo anti-DR no está restringido a estos objetivos. Los índices de CIF para las células susceptibles a antibióticos variaron de 0,47 a 1,0.

Ejemplo 4b. Efectos sinérgicos de compuestos de fenotiazina o tioxanteno desalquilados

La inversión máxima obtenida de la resistencia y el efecto sinérgico se ensayaron como se ha descrito previamente.

Cepas: Aislados clínicos multirresistentes de *S. aureus* y *S. epidermidis*. Diez cepas en cada grupo.

Tabla 4b: Inversión máxima de la resistencia y efecto sinérgico de los compuestos 1-4. Valores medios, µg/ml

| Antibiótico                   | CMI solo | CMI compuesto 2<br>0,98 ug/ml<br>(Número de veces<br>potenciado) | CMI más compuesto 4<br>0,75 ug/ml<br>(Número de veces<br>potenciado) | CMI más compuesto 1<br>0,60 ug/ml<br>(Número de veces<br>potenciado) | CMI más compuesto 3<br>0,30 ug/ml<br>(Número de veces<br>potenciado) |
|-------------------------------|----------|--|--|--|--|
| Dicloxacilina y<br>Meticilina | 64       | 4 (16)   | 4 (16)   | 4 (16)   | 2 (32)   |
| Bencilpenicilina              | 64       | 8 (8)  | 8 (8)  | 8 (8)  | 4 (16)   |
| Ampicilina                    | 16       | 4 (4)  | 4 (4)  | 4 (4)  | 2 (8)  |
| Eritromicina                  | 16       | 4 (4)  | 4 (4)  | 4 (4)  | 2 (8)  |
| Tetraciclina                  | 16       | 8 (2)  | 8 (2)  | 4 (2)  | 2 (4)  |
| Gentamicina                   | 8        | 4 (2)  | 4 (2)  | 4 (2)  | 2 (4)  |
| Ciprofloxacina                | 16       | 4 (4)  | 4 (4)  | 4 (4)  | 1 (16)   |

La inversión máxima de la resistencia significa la concentración a la cual la administración adicional de compuestos no disminuye más la CMI. Como se observa, el compuesto 3 es superior con respecto a la capacidad de inversión de la resistencia y efecto sinérgico en combinación con los agentes antimicrobianos comunes. A la concentración más baja, 0,30 ug/ml, el compuesto 3 potenció la actividad antimicrobiana del agente antimicrobiano combinado al grado más alto, obteniendo el número de veces de potenciación más alto y los valores de CMI más bajos. Todos los compuestos 1, 2 y 4 mostraron un efecto sinérgico pero a un grado más bajo y a la concentración más alta (0,75 o 0,98 o 0,60 ug/ml). Sin embargo, el compuesto 4 era superior al compuesto 2 debido a que la inversión máxima de la resistencia se alcanzó a una concentración más baja. Todos los valores de CIF era inferiores a 0,5 de acuerdo con el efecto sinérgico obtenido.

Ejemplo 4c. Efectos sinérgicos de compuestos de fenotiazina o tioxanteno desalquilados

El compuesto 3 es superior en comparación con el transclopentixol y el N-desalquil-transclopentixol.

La inversión máxima obtenida de la resistencia y el efecto sinérgico se ensayaron como se ha descrito previamente.

Cepas: Aislados clínicos multirresistentes de E.coli. Diez cepas en cada grupo.

Tabla 4c: Inversión máxima de la resistencia y efecto sinérgico de los compuestos 1-3. Medianas de los valores, µg/ml.

| Antibiótico    | CMI solo | CMI más compuesto 2<br>2,0 ug/ml<br>(Número de veces<br>potenciado) | CMI más compuesto 1<br>1,0 ug/ml<br>(Número de veces<br>potenciado) | CMI más compuesto 3<br>0,6 ug/ml<br>(Número de veces<br>potenciado) |
|----------------|----------|---|---|---|
| Ampicilina     | 32       | 8 (4)   | 4 (8)   | 2 (16)  |
| Piperacilina   | 16       | 4 (4)   | 4 (4)   | 2 (8)   |
| Tetraciclina   | 16       | 4 (4)   | 4 (4)   | 2 (8)   |
| Gentamicina    | 8        | 4 (2)   | 4 (2)   | 2 (4)   |
| Ciprofloxacina | 16       | 4 (4)   | 4 (4)   | 2 (8)   |

5 Como se observa, el compuesto 3 es superior con respecto a la capacidad de inversión de la resistencia y efecto sinérgico en combinación con los agentes antimicrobianos comunes. A la concentración más baja, 0,6 µg/ml, el compuesto 3 potenció la actividad antimicrobiana del agente antimicrobiano combinado al grado más alto, obteniendo el número de veces de potenciación más alto y los valores de MIC más bajos. Ambos compuestos 1 y 2 mostraron un efecto sinérgico pero con un grado más bajo y con una concentración más alta utilizada (2,0 o 1,0 µg/ml). Todos los valores de FIC eran inferiores a 0,5 de acuerdo con el efecto sinérgico obtenido.

Ejemplo 5 - Desarrollo de insensibilidad a los compuestos quimiosensibilizadores

Una limitación potencial a la combinación de un agente antiinfeccioso con inhibidores de mecanismo(s) de resistencia es la posibilidad de que el microorganismo desarrolle mutaciones las cuales lo vuelven insensible al inhibidor. Esta situación se ha observado por ejemplo para las bacterias, virus, hongos y levaduras.

15 Se determinó el efecto de los inhibidores sobre la tasa de aparición de resistencia a la ciprofloxacina de un solo paso seleccionada in vitro en el aislado clínico de S. aureus O11.

20 Los mutantes espontáneos se obtuvieron 24 horas después de cultivar en placa células de S. aureus en placas de agar LB que contenían ciprofloxacina en una concentración de 1 µg/ml (dos veces la CMI) en ausencia o presencia del compuesto 3 (véase la tabla 4) con 1 µg/ml. La frecuencia de la selección mutante se determinó que era  $3 \times 10^{-8}$  al comparar el número de colonias que crecieron en las placas que contenían el agente antiinfeccioso con el número de colonias obtenidas con el cultivo en placas de diluciones apropiadas en ausencia de agentes antiinfecciosos.

25 El aspecto probablemente más importante, cuando se evalúa el uso de los inhibidores en la clínica, es el efecto de estos inhibidores sobre la aparición de mutantes resistentes. De manera importante y como se muestra en la tabla 5, el inhibidor ensayado disminuyó la frecuencia de la aparición espontánea de resistencia a ciprofloxacina en 100 veces o más. Este efecto drástico no pudo ser atribuido a un efecto tóxico del inhibidor puesto que la misma concentración del inhibidor, la cual era por lo menos 10 veces menor que su CMI para S. aureus, no afectó la capacidad de formación de colonias ni el tamaño de colonias de células de S. aureus cultivadas en placas en ausencia de ciprofloxacina. En conclusión, el trans-clopetixol inhibió la aparición de resistencia a la ciprofloxacina en S. aureus.

30 Tabla 5

| Inhibidor                | Frecuencia de aparición de resistencia |
|--------------------------|--|
| Ninguno                  | $3 \times 10^{-8}$                     |
| Compuesto 3<br>(1 µg/ml) | $<1 \times 10^{-10}$                   |

Tabla 5. Frecuencia de aparición de variantes seleccionadas in vitro de S. aureus resistentes a 1 µg de ciprofloxacina por ml (dos veces la CMI para la cepa de S. aureus) ya sea en ausencia o en presencia de un inhibidor.

Ejemplo 6: Efecto antimicrobiano del compuesto 3 en un modelo de peritonitis en ratones

35 Modelo de peritonitis/septicemia en ratones

Bacterias

Se utilizó un aislado clínico de Enterococcus faecalis BG VSE-92 de orina humana. Esta cepa es un aislado multirresistente.

Animales



Los ratones hembra NMRI (edad, aproximadamente de 6 a 8 semanas; peso  $30 \pm 2$  g) se utilizaron para el modelo de neumonía-peritonitis en ratones (como se describe posteriormente).

5 Las suspensiones bacterianas se prepararon a partir de cultivos recientes durante toda la noche (hechos a partir de cultivos madre congelados) en placas de agar sangre al 5% como se ha descrito anteriormente. El inóculo para el modelo de peritonitis en ratones se preparó inmediatamente antes del uso y se ajustó a 540 nm para proporcionar una densidad de aproximadamente 107 UFC/ml. El tamaño del inóculo se determinó mediante el recuento de viabilidad en agar sangre al 5%.

10 Se inyectaron a los ratones por vía intraperitoneal 0,5 ml de la suspensión de enterococos, dando como resultado la bacteriemia en el espacio de 1 hora de la inoculación. La terapia con antibiótico se inició 1 hora después de la inoculación. El N-desalquil-Trans-cloptixol se administró por vía subcutánea en la región del cuello en un volumen de 0,7 ml por dosis. Había cinco ratones en cada grupo de tratamiento. Los ratones testigo sin tratamiento, inoculados se incluyeron en todas las prueba. (Referencia del Método: Erlandsdottir y colaboradores; Antimicrob Agents Chemother. Abril de 2001; 45(4): 1078-85).

Tabla 6. Regímenes de tratamiento de ratones infectados

| Grupos      | Tratamiento                       |
|-------------|-----------------------------------|
| Testigos    | Ninguno o vehículo (NaCl al 0,9%) |
| Compuesto 3 | 3,1 mg/kg s.c.                    |

15 Los efectos de los diversos regímenes de tratamiento se determinaron durante 5 horas de tratamiento mediante la evaluación de recuentos bacterianos en el fluido peritoneal. Las eficacias bactericidas de los regímenes de tratamiento en los modelos de ratones se calcularon restando los resultados para cada ratón tratado de los resultados promedio para los ratones testigo al final de la terapia (5 horas). Una disminución de mil veces (3 pasos log10) representa el efecto máximo en este modelo y mantiene un fuerte efecto de eliminación de bacterias del compuesto ensayado.

Resultados:

Actividad antimicrobiana fuerte del compuesto 3 en ratones infectados.

25 La actividad bactericida del compuesto 3 en fluido peritoneal de ratón se muestra en la Tabla 7. Como se observa, cuando los ratones fueron tratados con el compuesto, el número de bacterias por ml de fluido peritoneal disminuyó 3 pasos log10 y solo 0,001% de las bacterias sobrevivieron después de 5 horas. ( $p < 0,05$ ).

Tabla 7: Bacterias/ml de fluido peritoneal en ratones infectados tratados y no tratados, 5 horas después de la inoculación

| ratón nº | dosis                       | Tiempo de tratamiento | Tiempo de toma de muestras       | UFC/ml peritoneo |
|----------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------|
| 1        | Ninguna                     | Ninguno               | 1 hora después de la inoculación | 1,13E+08         |
| 2        |                             |                       |                                  | 1,30E+08         |
| 3        |                             |                       |                                  | 1,10E+08         |
| 4        | Vehículo NaCl al 0,9%       | 0 y 1 hora            | 5 horas                          | 3,85E+09         |
| 5        |                             |                       |                                  | 3,75E+09         |
| 6        |                             |                       |                                  | 1,30E+09         |
| 7        | Compuesto 3; 3,1 mg/kg s.c. | 0 y 1 hora            | 5 horas                          | 2,05E+06         |
| 8        |                             |                       |                                  | 2,90E+06         |
| 9        |                             |                       |                                  | 4,25E+06         |

Inóculo utilizado:  $1,28 \times 10^8$  UFC/ml

30 Ejemplo 7. Efecto potenciador del compuesto 3 en un modelo de peritonitis en ratones

Bacterias

Se utilizó un aislado clínico multirresistente de *Enterococcus faecalis* ENT 28(VRE) de orina humana.

Animales

35 Los ratones hembra NMRI (edad, aproximadamente de 6 a 8 semanas; peso,  $30 \pm 2$  g) se utilizaron para el modelo de neumonía-peritonitis en ratones (como se describe posteriormente).

Antibióticos

El linezolid se obtuvo de Sigma, Dinamarca, como un polvo seco.

Modelo de peritonitis en ratones

Con el propósito de detectar cualquier efecto sinérgico, los ratones infectados se trataron con dosis subterapéuticas de cada compuesto de prueba solo o una mezcla de los dos compuestos.

5 Las suspensiones bacterianas se prepararon a partir de cultivos recientes durante toda la noche (hechos a partir de cultivos madre congelados) en placas de agar sangre al 5% como se ha descrito anteriormente. El inóculo para el modelo de peritonitis en ratones se preparó inmediatamente antes del uso y se ajustó a 540 nm para proporcionar una densidad de aproximadamente 107 UFC/ml. El tamaño del inóculo se determinó mediante el recuento de la viabilidad en agar sangre al 5%.

10 La neutropenia se introdujo mediante el pretratamiento de los ratones con ciclofosfamida (6 mg diariamente durante tres días). Se inyectaron a los ratones por vía intraperitoneal 0,5 ml de la suspensión de enterococos, dando como resultado la bacteriemia en el espacio de 1 hora de la inoculación. La terapia con antibióticos se inició justo después de la inoculación. El linezolid y el compuesto 3 se administraron por vía subcutánea en la región del cuello en un volumen de 0,5 ml por dosis. Había 3 ratones en cada grupo de tratamiento. En todas las pruebas se incluyeron ratones testigo no tratados, inoculados. (Referencia del método: Erlandsdottir y colaboradores; Antimicrob Agents Chemother. Abril de 2001; 45(4):1078-85).

Tabla 8. Regímenes de tratamiento de ratones infectados

| Grupo                         | Tratamiento  |
|-------------------------------|--|
| 1. Control                    | Ninguno  |
| 2. Linezolid solo             | 15 mg/kg por ratón   |
| 3. Compuesto 3 solo           | 1,5 mg/kg por ratón  |
| 4. Linezolid y el compuesto 3 | 1,5 mg por kg de ratón del compuesto 3 seguido inmediatamente de 15 mg por kg de Linezolid por ratón |

20 Los efectos de los diversos regímenes de tratamiento se determinaron durante 5 horas de tratamiento mediante la evaluación de recuentos bacterianos en el fluido peritoneal. Después de que los ratones fueros sacrificados, se realizaron lavados peritoneales inyectando por vía intraperitoneal 2 ml de solución salina estéril, seguido por el masaje del abdomen y luego la abertura del peritoneo para recolectar el fluido. Los fluidos peritoneales se diluyeron inmediatamente 10 veces en solución salina, de la cual 20 µl se cultivaron en placas de agar sangre al 5% en manchas, con el posterior recuento de colonias después de la incubación durante toda la noche a 35°C. Los niveles de detección más bajos para los recuentos bacterianos en sangre y fluido peritoneal fueron 50 y 250 UFC/ml, respectivamente. Las eficacias bactericidas de los regímenes de tratamiento en los modelos de ratones se calcularon restando los resultados para cada ratón tratado de los resultados promedio para los ratones testigo al final de la terapia (5 h). Una disminución de mil veces (3 pasos log10) representa el efecto máximo en este modelo y mantiene un fuerte efecto fuerte de eliminación de bacterias de los compuestos ensayados.

Resultados

30 Fuerte actividad potenciadora del compuesto 3 en el peritoneo de ratones

35 La actividad bactericida del Linezolid y el compuesto 3, solos o en combinación, en el peritoneo de ratón se muestra en la tabla 9. Como se observa, el linezolid solo en la dosis subterapéutica no tuvo efecto sobre la infección y las bacterias resistentes no son erradicadas del peritoneo del ratón. Pero cuando los ratones se trataron con linezolid y el compuesto 3 en combinación, las bacterias fueron erradicadas y menos de 0,001% permanecieron vivas (p< 0,05). El compuesto 3 solo no afectó a las bacterias de acuerdo con la dosis subterapéutica administrada.

Tabla 9: Efecto potenciador del compuesto 3 en un modelo de peritonitis en ratones

| ratón nº | dosis   | Tiempo de tratamiento | Tiempo de toma de muestras       | Registro en la toma de muestras | UFC/ml de peritoneo | log (ufc/ml) peritoneo |
|----------|---|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------|------------------------|
| 1        | Ninguna   | Ninguno               | 1 hora después de la inoculación | 1                               | 6,75E+07            | 7,83                   |
| 2        |   |                       |                                  | 1                               | 7,50E+07            | 7,88                   |
| 3        |   |                       |                                  | 2                               | 8,75E+07            | 7,94                   |
| 19       |   |                       |                                  | 2                               | 7,50E+07            | 7,88                   |
| 20       |   |                       |                                  | 2                               | 4,50E+07            | 7,65                   |
| 4        | Vehículo  | 0 y 2 horas           | 5 horas                          | 1                               | 3,53E+09            | 9,55                   |
| 5        |   |                       |                                  | 1                               | 2,95E+09            | 9,47                   |
| 6        |   |                       |                                  | 2                               | 3,48E+09            | 9,54                   |
| 7        | Linezoild<br>1 mg/ml,<br>0,5 ml   | 0 y 2 horas           | 5 horas                          | 2                               | 2,08E+09            | 9,32                   |
| 8        |   |                       |                                  | 3                               | 2,20E+09            | 9,34                   |
| 9        |   |                       |                                  | 3                               | 2,40E+09            | 9,38                   |
| 10       | Compuesto 3<br>0,1 mg/ml<br>0,5   | 0 y 2 horas           | 5 horas                          | 1                               | 2,35E+09            | 9,37                   |
| 11       |   |                       |                                  | 2                               | 2,63E+09            | 9,42                   |
| 12       |   |                       |                                  | 2                               | 3,15E+09            | 9,50                   |
| 16       | Linezolid<br>2 mg/ml,<br>(0,25 ml)<br>y el compuesto 3<br>0,2 mg/ml,<br>(0,25 ml) | 0 y 2 horas           | 5 horas                          | 0                               | 1,90E+03            | 3,28                   |
| 17       |   |                       |                                  | 0                               | 5,00E+01            | 1,70                   |
| 18       |   |                       |                                  | 0                               | 1,18E+03            | 3,07                   |

Ejemplo 8 - Efectos sinérgicos de compuestos de fenotiazina o tioxanteno desalquilados en hongos

Agente antifúngico: Fluconazol (Pfizer, Ballerup, Dinamarca)

- 5 Los aislados se subcultivaron durante 24 horas en agar de glucosa Sabouraud antes de la prueba de susceptibilidad. Las pruebas de microdilución en caldo se realizaron de acuerdo con el documento de NCCLS M27-A (Referencia: National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1997). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard M27-A. NCCLS, Wayne, PA).
- 10 Las placas de microvaloración se leyeron de manera espectrofotométrica a 530 nm, después de mezclar los pocillos mediante el uso de pipeta con los sedimentos de levadura resuspendidos. La CMI se definió como la dilución de fármaco más baja que da como resultado 80% de inhibición del crecimiento para fluconazol. Se aplicaron los siguientes puntos críticos tentativos: susceptible a fluconazol (S), CMI ≤8 mg/l; susceptible dependiente de la dosis (SDD), CMI >8-<64 mg/l; y resistente (R), MIC ≥ 64 mg/l.
- 15 Se calculó la concentración inhibidora fraccionaria (CIF) para el agente antiinfeccioso solo y en combinación con los compuestos 3 y 4 (véase la tabla 4) como se ha descrito anteriormente. La sinergia se definió como un índice de CIF <0,5. Los índices de CIF calculados se muestran en las tablas 10 posteriores.

Tabla 10a. Efectos sinérgicos del compuesto 3 sobre Candida albicans

| Cepa fúngica     | CMI µg/ml Fluconazol (FL) | CMI µg/ml Compuesto 3 | CMI µg/ml FL + compuesto 3 (0,25 µg/ml) | Índice de CIF |
|------------------|---------------------------|-----------------------|---|---------------|
| Candida albicans | 128                       | 1                     | 4                                       | 0,28          |

Tabla 10b. Efectos sinérgicos del compuesto 4 sobre Candida albicans

| Cepa fúngica     | CMI µg/ml Fluconazol (FL) | CMI µg/ml Compuesto 4 | CMI µg/ml FL + compuesto 3 (0,50 µg/ml) | Índice de CIF |
|------------------|---------------------------|-----------------------|---|---------------|
| Candida albicans | 128                       | 1,5                   | 8                                       | 0,39          |

- 20 El índice de CIF para los compuestos 3 y 4 muestra que estos compuestos son sinérgicos en la promoción del efecto antifúngico de los agentes antifúngicos en las células resistentes a fármacos. Como se observa, el índice de CIF para los compuestos quimiosensibilizadores ensayados en células resistentes a fármacos era <0,5. De esta manera, el uso clínico de por ejemplo el compuesto 3 o 4 en combinación con un agente antifúngico cambiaría probablemente la CMI de este agente antifúngico para las células DR a muy por debajo de la concentración clínicamente alcanzable, mostrando concentraciones efectivas a <0,5 µg/ml.
- 25

Ejemplo 9 - Efectos potenciadores del compuesto 3 sobre compuestos antivirales

El efecto potenciador del compuesto 3 sobre agentes antivirales se analizó por medio de estudios de combinación de tablero de ajedrez que exponía células infectadas con VIH a agente antiviral 0-3  $\mu\text{M}$  en ausencia o presencia del compuesto 3 en concentraciones de 0 a 6  $\mu\text{M}$ . Cada experimento se repitió por triplicado. Los valores de CMI representan los valores promedio de dos experimentos separados.

5 Métodos:

Virus y células

La cepa de VIH-1 HTLV-III<sub>B</sub> se propagó en células H9 a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% utilizando RPMI 1640 con suero bovino fetal inactivado térmicamente al 10% (FCS) y antibióticos (medio de crecimiento). El líquido sobrenadante del cultivo se filtró (0,45  $\mu\text{m}$ ), se hicieron partes alícuotas y se almacenó a -80°C hasta el uso. La cepa de VIH-1 se obtuvo de  
10 NIH AIDS Research and Reference Program.

Compuestos

Fármaco antiviral: AZT, (3'-Azido-3'-desoxitimidina), Glaxo Wellcome.

Compuesto potenciador: El trans-clopentixol se obtuvo como una sustancia en polvo de referencia de British Pharmacopoeia, Commission Laboratory, Middlesex, Reino Unido.

15 Inhibición de la replicación del VIH-1

Se examinó en los compuestos la posible actividad antiviral contra la cepa IIB de VIH-1 utilizando células MT4 como células objetivo. Las células MT4 se incubaron con virus (0,005 MDI) y medio de crecimiento que contenía las diluciones de prueba del(los) compuesto(s) durante seis días en paralelo con cultivos infectados con virus y cultivos  
20 testigo no infectados sin compuesto agregado. La expresión del VIH en los cultivos se cuantificó indirectamente utilizando el ensayo MTT como se ha descrito previamente. Los compuestos que mediaban menos de 30% de reducción de la expresión de VIH se consideraron sin actividad biológica. Se ensayó en los compuestos en paralelo el efecto citotóxico en cultivos de células MT4 no infectadas que contenían las diluciones de prueba del compuesto como se ha descrito anteriormente. Los cultivos para la prueba tanto de la actividad antiviral como del efecto  
25 citotóxico se establecieron por triplicado, 200 ml por cultivo en placas de microvaloración. Una inhibición del 30% en el crecimiento celular con relación a los cultivos testigo se consideró significativa. La concentración inhibidora de 50% se determinó por medio de la interpolación de las gráficas del porcentaje de inhibición frente a concentración de compuesto.

El valor CE50 se define como la concentración efectiva que inhibe 50% de la producción viral, 50% de la infectividad viral o 50% del efecto citopático inducido por virus. El valor CC50 se define como la concentración inhibidora que  
30 reduce el crecimiento celular o viabilidad de células no infectadas en 50%.

Resultados

Como se observa en la Tabla 11, la combinación del compuesto 3 (véase la tabla 4) y AZT dieron como resultado una potenciación de 5 veces el efecto antiviral de AZT y de esta manera puede ser suficiente para inhibir las cepas virales resistentes. El compuesto 3 solo no tuvo efecto antiviral o citotóxico en las concentraciones utilizadas.

35 Tabla 11: Efecto potenciador del compuesto 3 (C3) en un compuesto antiviral AZT (A). Concentraciones en  $\mu\text{M}$ .

| CE50<br>A | CC50<br>A | CE50<br>C3 | CC50<br>C3 | CE50<br>A+C3 (1 $\mu\text{M}$ ) | CC50<br>A+C3 (1 $\mu\text{M}$ ) |
|-----------|-----------|------------|------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 0,05      | >3        | >4         | >4         | 0,01                            | > 3                             |

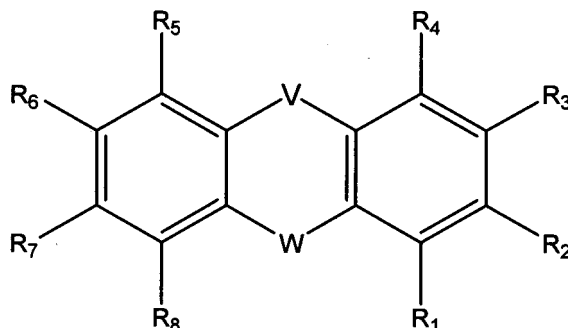
El valor CE50 se define como la concentración efectiva que inhibe 50% de la producción viral, 50% de la infectividad viral o 50% del efecto citopático inducido por virus.

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

40 Referencia del Método de prueba viral: Petersen L, Jørgesen PT, Nielsen C, Hansen TH, Nielsen J, Pedersen EB, Synthesis and Evaluation of Double-Prodrugs against HIV. Conjugation of D4T with 6-Benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (MKC-442, Emivirine) Type Reverse Transcriptase Inhibitors via the SATE Prodrug Approach. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1211-1220.

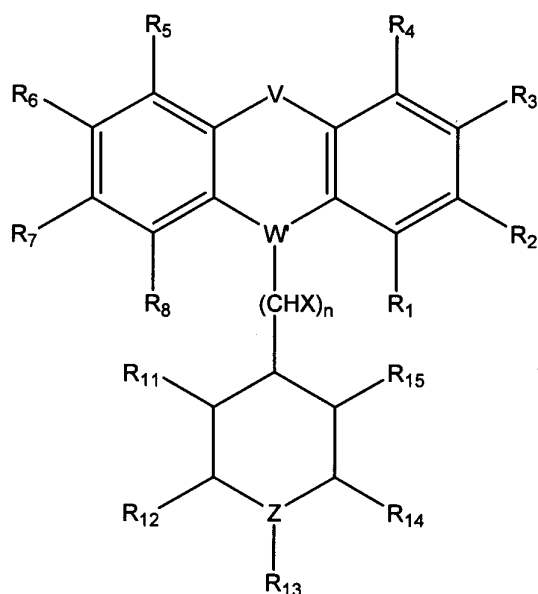
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en donde

- 5 V se selecciona del grupo que consiste en S, SO<sub>2</sub>, SO, O y NH;
- W es C=CH-(CHX)<sub>n</sub>-CX(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) o W es C=CH-(CHX)<sub>n-1</sub>-CH=C(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>);
- n es un número entero en el intervalo de 1 a 5;
- cada X se selecciona individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- 10 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona cada uno individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, carboxilo, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, formilo, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxycarbonilo, arilo, arilcarbonilo, arilamino, arilsulfonilamino, heteroarilo, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, heteroarilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo, heterociclioxycarbonilo, heterociclioxi, heterocicliocarbonilo, heterocicliamino, heterociclisulfonilamino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino, carbamilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, (alquilo C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, amino-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, amino-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-amino, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-amino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, mono- y di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo y alquiltio C<sub>1-6</sub>;
- 15 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>Y, CHY<sub>2</sub> y CY<sub>3</sub>, en donde Y es un átomo de halógeno; y
- 20 R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo C<sub>3-6</sub>, preferiblemente un heterociclilo que contiene nitrógeno;
- así como también sales del mismo.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde V es S.
- 25 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde n es 2, 3 o 4.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un piperidinilo o piperazinilo, preferiblemente un piperidinilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno, en donde el átomo de nitrógeno está separado por dos átomos de carbono del átomo de carbono al cual están unidos R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>.
- 30 6. Un compuesto de la fórmula general



en donde

V se selecciona del grupo que consiste en S, SO<sub>2</sub>, SO, O y NH;

W' es C=CH;

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

cada X se selecciona individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

Z se selecciona de C, N, S u O;

10 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se selecciona cada uno individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, carboxi, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, formilo, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxycarbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilamino, arilsulfonilamino, heteroarilo, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, heteroarilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo, heterocicliloxycarbonilo, heterociclioxi, heterociclicarbonilo, heterociclicilamino, heterociclicilsulfonilamino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-carbonilamino, amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo y alquiltio C<sub>1-6</sub>; y

20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CH<sub>2</sub>Y, CHY<sub>2</sub> y CY<sub>3</sub>, en donde Y es un átomo de halógeno; y

R<sub>13</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

o una sal del mismo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en un tratamiento terapéutico.

25 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para usar en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para usar en el tratamiento de una enfermedad infecciosa en combinación con un agente antiinfeccioso adicional.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la enfermedad infecciosa es causada por un agente infeccioso resistente a fármacos.

30 11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-10, para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad infecciosa.

12. Uso según la reivindicación 11, en donde dicho compuesto se usa o se administra en una cantidad

clínicamente relevante.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende una cantidad clínicamente relevante del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6.