

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 356**

51 Int. Cl.:

**C07C 211/21** (2006.01)  
**C07C 233/38** (2006.01)  
**C07D 207/27** (2006.01)  
**C07D 295/13** (2006.01)  
**A61K 31/132** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2012 PCT/EP2012/053113**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012 WO12113891**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012 E 12706544 (9)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2678307**

54 Título: **Uso de derivados de polyamina isoprenilo en tratamiento antibiótico o antiséptico**

30 Prioridad:

**23.02.2011 EP 11305193**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.07.2018**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE (33.3%)  
 Jardin Pharo 58 boulevard Charles Livon  
 13007 Marseille 7, FR;  
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
 SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%) y  
 UNIVERSITE DE CORSE (33.3%)**

72 Inventor/es:

**BOLLA, JEAN-MICHEL;  
 BRUNEL, JEAN MICHEL;  
 CASANOVA, JOSEPH PIERRE FÉLIX;  
 LORENZI, VANNINA y  
 BERTI, LILIANE**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

ES 2 675 356 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**

Uso de derivados de polyamina isoprenilo en tratamiento antibiótico o antiséptico

**RESUMEN**

5 **[0001]** La presente invención hace referencia al empleo de derivados del polyaminoisoprenyl en el tratamiento antibiótico o antiséptico de bacterias incluidas aquellas que presentan resistencia a múltiples medicamentos (MDR), en particular a los inhibidores de bomba de eflujo. Asimismo, hace referencia a nuevos derivados del polyaminoisoprenyl, composiciones que comprenden el mismo proceso de preparación, y el mismo uso en el tratamiento antibiótico o antiséptico.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 **[0002]** La resistencia a medicamentos implica que los mecanismos de eflujo son procesos comunes a todas las células procariotas y eucarióticas. Ésta ha sido responsable de los fallos en el tratamiento de la batalla contra el cáncer, parásitos y bacterias. Un análisis reciente de la situación en Europa conducida por el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) concluyó que hay una diferencia creciente entre el número de infecciones debido a la bacteria resistente a múltiples medicamentos (MDR) y el número de casos tratables con  
15 nuevos antibióticos. La resistencia a antibióticos está aumentando en bacterias Gram-positiva así como en bacterias Gram-negativa, que causan graves infecciones en humanos. En la Unión Europea, algunas bacterias GRAM-negativa están presentando mayor resistencia, hecho que ha sido observado recientemente en el caso de *Escherichia coli*. Cada año, mueren en la EU aproximadamente 25.000 pacientes (175.000 en todo el mundo) a causa de una infección debida a la bacteria MDR. Las infecciones debidas a la bacteria MDR provocan costes de  
20 al menos 1.5 billones de euros al año. Actualmente, la producción de nuevos agentes, objetivos o mecanismos carece de bacteria Gram-negativa con presencia de MDR. Por lo tanto, para abordar este problema una nueva estrategia tiene que ser puesta marcha en Europa y en todo el mundo.

25 **[0003]** Debido a las crecientes estadísticas que describen la implicación del eflujo de antibióticos en la resistencia inherente (natural) y en la aparición de nuevas bacterias MDR, se han seleccionado bombas de eflujo bacterianas como una posible base para el desarrollo de una estrategia terapéutica que consiste en la administración de un antibiótico junto a un inhibidor de eflujo, recuperando así su eficiencia.

30 **[0004]** Diferentes estrategias se emplean para obstaculizar mecanismos de eflujo. La inhibición de actividad de bombas de eflujo por compuestos naturales o sintéticos representa un avance de última generación en este acercamiento. A estos compuestos se les denomina "Inhibidores de Bomba de Eflujo" (EPI'S) y tienen la habilidad de restaurar la sensibilidad de cierta bacteria a ciertos antibióticos. Entre estos compuestos encontramos el Phenyl-Arginina  $\beta$ -Naphthylamida (PA $\beta$ N), que representa el único activo comercialmente disponible de este tipo. El PA $\beta$ N es por lo tanto de gran importancia en el estudio funcional de estos mecanismos, hecho que compensa su falta de  
35 uso clínico debido a su toxicidad.

Los inventores han ayudado significativamente a describir los mecanismos de eflujo de la bacteria Gram-negativa. Han establecido sistemas modelo, incluyendo cepas modificadas clínica y genéticamente y los métodos analíticos que permiten la selección de compuestos capaces de inhibir estos mecanismos [1 a 4]. Han identificado, en moléculas comerciales o sintetizadas, estructuras claves capaces de bloquear estos mecanismos [5 a 10].  
40 En el uso de la patente n°EP 2,184,061 A1, los inventores revelan el empleo de geraniol y derivados de monoterpene saturados o insaturados como inhibidores de bomba de eflujo bacteriana. WO03/096989 revela composiciones que comprenden etilendiaminas sustituidas para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

45 **[0005]** Los inventores han desarrollado ahora una nueva clase de derivados del polyaminoisoprenyl que presentan grupos específicos de amina en varios lugares a lo largo de la no-terpeno cadena lateral de la molécula, y sobre todo en la posición terminal. Tales derivados han mejorado perceptiblemente o han restaurado la actividad del antibiótico en una variedad de bacteria Gram-negativa con respecto a la técnica anterior.

Más concretamente, los inventores han mostrado que esta nueva clase de derivados del polyaminoisoprenyl reduce considerablemente el MDR de *Enterobacter aerogenes*, *la Salmonella enterica Typhimurium*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.  
50

En esta base, los derivados del polyaminoisoprenyl de la invención son usados como inhibidores de bombas de eflujo bacterianas. En la medida en que los antibióticos y antisépticos implican bombas de eflujo, la invención abarca la lucha contra cepas bacterianas, que son naturalmente resistentes al antibiótico o al antiséptico y/o han desarrollado o es probable que desarrollen resistencia al antibiótico o al antiséptico.  
55

**[0006]** Más concretamente, la presente invención proporciona derivados de la polyamina isoprenilopara su uso en

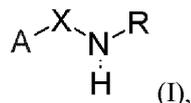
el tratamiento de un sujeto para reducir la resistencia al antibiótico o al antiséptico o restaurar la sensibilidad al antibiótico o antiséptico frente a una cepa bacteriana resistente al antibiótico o antiséptico.

De manera ventajosa, los derivados del polyaminoisoprenyl de la invención parecen ser eficientes cuando son administrados en asociación con al menos un antibiótico o antiséptico.

5 La invención tiene aplicación en los campos médico, veterinario y no médico, como la industria alimentaria.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0007]** En consecuencia y en un primer aspecto de la invención, aquí se revela un derivado de la poliamina isoprenilo que tiene la fórmula siguiente (I):

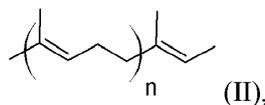


10 en la que

R representa un grupo alquilo, que es un grupo hidrocarbonado saturado lineal, ramificado o cíclico compuesto de 2 a 20 átomos de carbón, y que puede ser interrumpido o terminado por heteroátomos seleccionados del oxígeno y el azufre, en el que dicho grupo alquilo es interrumpido y/o terminado por al menos un grupo seleccionado de N, NH y NH<sub>2</sub>,

15 X representa un grupo de metileno (CH<sub>2</sub>) o un grupo de carbonilo (C=O), y

A representa un grupo de fórmula (II):



20 en la que

n es un número entero de 1 a 2, para un uso en el tratamiento de un sujeto para reducir la resistencia al antibiótico o antiséptico o restaurar la sensibilidad al antibiótico o antiséptico de una cepa bacteriana resistente al antibiótico o antiséptico.

25 **[0008]** De acuerdo con esta invención, el término "alquilo" designa un grupo de hidrocarbonado saturado, lineal, ramificado o cíclico (cicloalquilo), que tiene de 2 a 20, más expresamente de 5 a 13, átomos de carbón, como el metilo, etilol, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentil, neopentil, n-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, undecilo, dodecilo. El grupo alquilo puede ser interrumpido o terminado por heteroátomos seleccionados del oxígeno y el azufre, preferiblemente átomos de oxígeno.

30 Conforme a una inclusión específica, R es un grupo alquilo interrumpido y/o terminado por al menos un grupo seleccionado de N, NH y NH<sub>2</sub>, y también interrumpida por al menos un átomo de oxígeno o de azufre, más expresamente al menos un átomo de oxígeno.

Tal y como se especifica anteriormente, el grupo alquilo es interrumpido y/o terminado por al menos un grupo seleccionado de N, NH y NH<sub>2</sub>.

35 En una inclusión particular, la R es un grupo alquilo terminado por al menos un grupo NH<sub>2</sub>.

En otra inclusión particular, R es un grupo alquilo interrumpido y/o terminado por al menos dos grupos seleccionados de N, NH y NH<sub>2</sub>. En una inclusión específica, R puede ser un grupo alquilo interrumpido por al menos un grupo (por ejemplo, uno, dos o tres grupos) seleccionados de N y NH, y terminado por al menos un grupo (por ejemplo, uno o dos grupos) de NH<sub>2</sub>.

40 Cuando R es un alquilo interrumpido por al menos un grupo de N, el grupo alquilo puede ser un grupo cicloalquilo, como piperidina o el grupo piperazinapiperazinaa, opcionalmente insertado en una cadena de alquilo lineal o ramificada, formando conjuntamente el grupo R.

En una inclusión particular, R es un grupo de alquilo, recto o ramificado, en el que dicho grupo de alquilo es interrumpido y/o terminado por al menos un grupo seleccionado de N, NH y NH<sub>2</sub>, y en el que al menos algunos átomos de R forman un ciclo.

En definitiva, al menos un grupo de N o de NH que interrumpe o finaliza el grupo R alquilo forma un ciclo con otros átomos de carbón, oxígeno y/o de azufre del grupo R alquilo.

Concretamente, el grupo R puede comprender en su cadena de alquilo, y/o en al menos una de sus terminaciones, al menos un grupo cicloalquilo, opcionalmente interrumpido por un grupo N o NH. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son, aunque no limitados, grupos de piperidina, Pirrolidinapirrolidina, 2-pirrolidona, y/o piperazinapiperazinaa. Dichos grupos de cicloalquilo pueden comprender heteroátomos o heterogrupos, como un átomo de oxígeno o un grupo (C=O).

**[0009]** n puede ser 1 ó 2 y mas específicamente n es 1.

**[0010]** En una inclusión particular, esta invención proporciona nuevas clases de compuestos, como aquellos de fórmula (I) donde (i) X representa un grupo de metileno (CH<sub>2</sub>) y/o (ii) n es 1 y/o (iii) R es un grupo de alquilo interrumpido y/o terminado por al menos dos grupos seleccionados de N, NH y NH<sub>2</sub>.

**[0011]** Más específicamente, la presente invención hace referencia a un compuesto de fórmula general (I) en el que n es 1 o 2, y R representa un grupo alquilo, recto o ramificado, en el que dicho grupo alquilo es interrumpido y/o terminado por al menos dos grupos seleccionados de N, NH y NH<sub>2</sub>.

**[0012]** En una inclusión particular, R es un grupo alquilo terminado por al menos un grupo de NH<sub>2</sub> (por ejemplo, un o dos grupos de NH<sub>2</sub>, como el compuesto 5) e interrumpido por al menos un grupo (por ejemplo, uno, dos o tres grupos) seleccionado de N y NH.

**[0013]** Cuando R es un alquilo interrumpido por al menos un grupo de N, el grupo alquilo puede ser o incluir un grupo cicloalquilo, como piperidinapiperidina (un grupo de N), Pirrolidinapirrolidina (un grupo de N), Morfolinomorfolino (un grupo de N y un átomo de oxígeno), 2-pirrolidona (un grupo de N y un grupo C=O), grupo piperazinapiperazinaa (dos grupos de N), opcionalmente dicho grupo cicloalquilo es insertado en (o en la terminación de) una cadena lineal o ramificada de alquilo, formando conjuntamente el grupo R.

**[0014]** Los ejemplos de compuestos que comprenden un grupo R alquilo interrumpido por al menos un grupo de N e incluyendo un grupo cicloalquilo son los compuestos 2 y 15 (piperazinapiperazinaa), compuestos 22, 29 y 32 (Pirrolidinapirrolidina), compuestos 23, 31 y 34 (Morfolinomorfolino), compuestos 30 y 33 (pirrolidona).

**[0015]** De acuerdo con los compuestos tal y como se ha definido anteriormente, n es 1 ó 2 y más específicamente n es 1.

**[0016]** Los compuestos de la invención también abarcan sus stereoisómeros (diastereoisómeros, enantiómeros), puros o mixtos, mezclas racémicas, isómeros geométricos, tautómeros, sales, hidratos, solvatos, formas sólidas así como sus mezclas.

**[0017]** Son objeto de esta invención las sales " farmacéuticamente aceptable " de compuestos según la invención. Generalmente, este término designa ligeramente - o sales no tóxicas obtenidas de bases orgánicas o inorgánicas o ácidos. Estas sales pueden ser obtenidas durante el paso de purificación final del compuesto según esta invención o al incorporar la sal en el compuesto purificado.

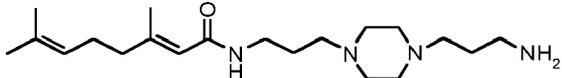
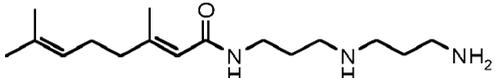
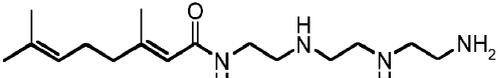
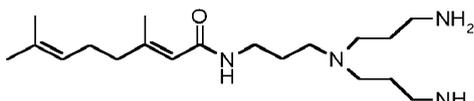
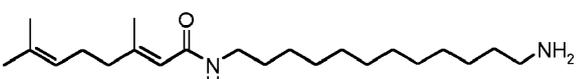
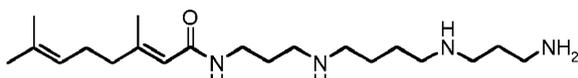
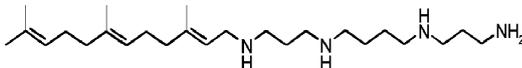
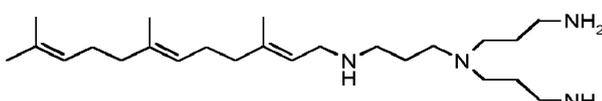
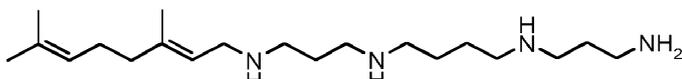
**[0018]** Según esta invención algunos compuestos y sus sales podrían ser estables en varias formas sólidas. La presente invención incluye todas las formas sólidas de los compuestos de acuerdo con la invención, que incluye formas de amorfo, polimorfo, mono- y policristalino.

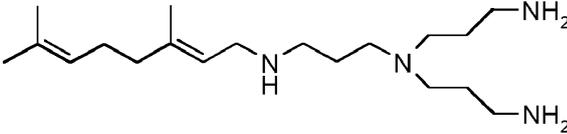
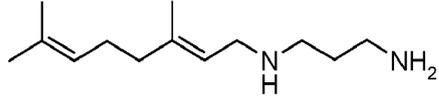
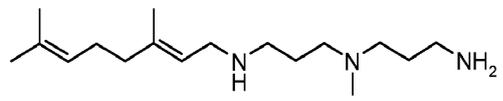
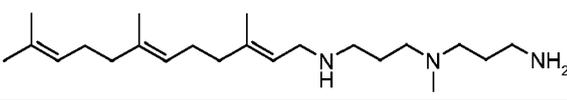
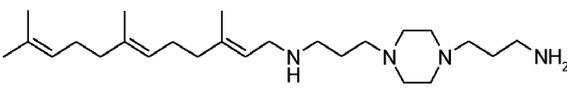
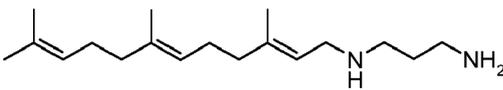
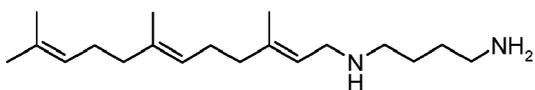
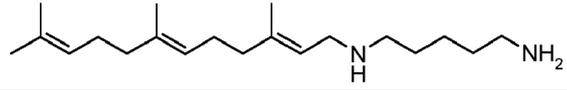
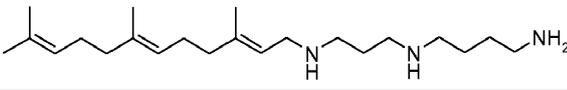
**[0019]** Los compuestos según la invención pueden existir en forma no-solvatada o solvatada, por ejemplo, con disolventes farmacéuticamente aceptables como el agua (hidratos) o el etanol.

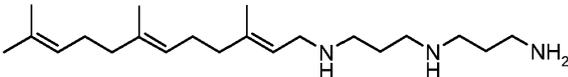
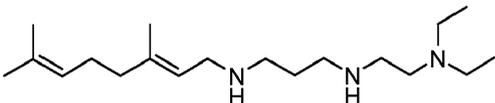
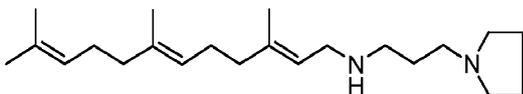
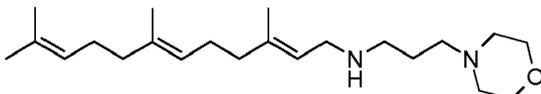
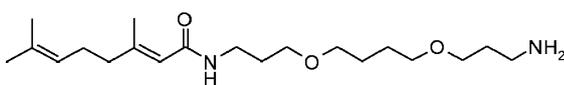
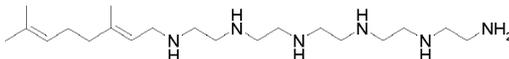
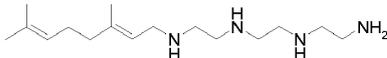
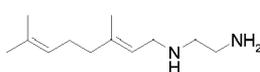
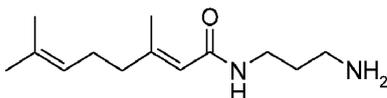
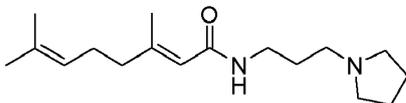
**[0020]** A continuación, en la Tabla 1 se presentan compuestos ilustrativos particularmente útiles en esta invención.

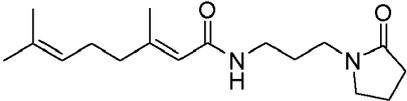
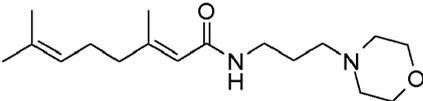
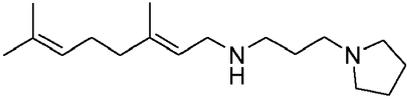
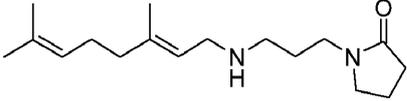
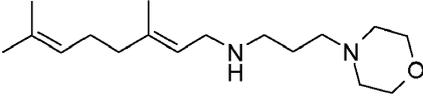
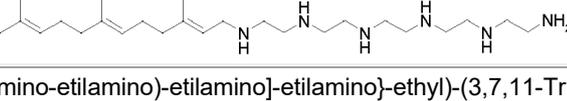
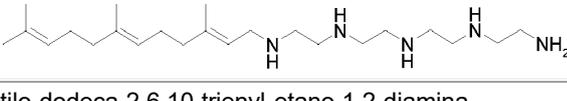
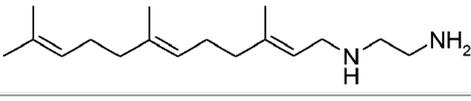
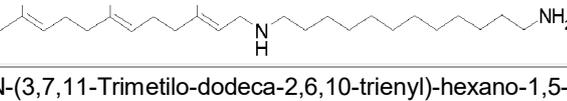
Tabla 1

Estructura
Compuesto 1: 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico (2-Amino-etil)-amida

Estructura
Compuesto 2: 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[4-(3-amino-propilo)-piperazina-1-yl]-propilo}-amida

Compuesto 3: 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico [3-(3-amino-propilamina)-propilo]-amida

Compuesto 4: 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {2-[2-(2-amino-Amino-etilamino)-etilamino]-ethyl}-amida

Compuesto 5: 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[bis-(3-amino-propilo)-amina]-propilo}-amida

Compuesto 6: 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico (12-amino-dodecyl)-amida

Compuesto 7: 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[4-(3-amino-propilamina)-butilamina]-propilo}-amida

Compuesto 8: {3-[4-(3-amino-propilamina)-butilamina]-propilo}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina

Compuesto 9: {3-[Bis-(3-amino-propilo)-amina]-propilo}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina

Compuesto 10: {3-[4-(3-amino-propilamina)-butilamina]-propilo}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina

Compuesto 11 : {3-[Bis-(3-amino-propilo)-amina]-propilo}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina

Estructura

<p>Compuesto 12 : (3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-propano-1,3-diamina</p>

<p>Compuesto 13 : {3-[(3-amino-propilo)-methyl-amina]-propilo}-((E)-3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 14 : {3-[(3-amino-propilo)-methyl-amina]-propilo}-((2E,6E)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 15 : {3-[4-(3-amino-propilo)-piperazina-1-yl]-propilo}-((2E,6E)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 16 : 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-propano-1,3-diamina</p>

<p>Compuesto 17 : 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-butano-1,4-diamina</p>

<p>Compuesto 18 : 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-pentano-1,5-diamina</p>

<p>Compuesto 19 : [3-(4-amino-butilamina)-propilo]-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 20 : [3-(3-amino-propilamina)-propilo]-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

Estructura

<p>Compuesto 21 : [3-(2-Dietilamino-etilamino)-propilo]-3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 22 : (3-Pirrolidina-1-yl-propilo)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 23 : (3-Morfolino-4-yl-propilo)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 24 : 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienico {3-[3-(3-amina-propoxi)-propoxi]-propilo}-amida</p>

<p>Compuesto 25 : [2-(2-{2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etilamino}-etilamino)-ethyl]-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 26 : {2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-ethyl}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 27 : 3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-etano-1,2-diamina</p>

<p>Compuesto 28 : 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienico (3-amina-propilo)-amida</p>

<p>Compuesto 29 : 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienico (3-Pirrolidina-1-yl-propilo)-amida</p>

<p>Compuesto 30 : 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienico [3-(2-oxo-Pirrolidina-1-yl)-propilo]-amida</p>

Estructura

<p>Compuesto 31 : 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico (3-Morfolino-4-yl-propilo)-amida</p>

<p>Compuesto 32 : 3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl-(3-Pirrolidina-1-yl-propilo)-amina</p>

<p>Compuesto 33 : 1-[3-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienylamino)-propilo]-Pirrolidina-2-one</p>

<p>Compuesto 34 : 3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl-(3-Morfolino-4-yl-propilo)-amina</p>

<p>Compuesto 35 : [2-(2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etilamino)-etilamino]-ethyl]-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 36 : (2-{2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etilamino}-ethyl)-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

<p>Compuesto 37 : 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl-etano-1,2-diamina</p>

<p>Compuesto 38 : 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl-dodecano-1,12-diamina</p>

<p>Compuesto 39 : N,N-Dietilo-N-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-hexano-1,5-diamina</p>

Estructura
<p>Compuesto 40 : {3-[3-(3-amina-propoxi)-propoxi]-propilo}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina</p>

**[0021]** En algunas inclusiones, los compuestos de la invención son seleccionados de los compuestos 1 a 23, 35 y 36.

5 En algunas inclusiones preferentes, los compuestos de la invención son seleccionados de los compuestos 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, y 23.

En una inclusión, los compuestos de la invención son seleccionados en el grupo que consiste en:

- 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[4-(3-amina-propilo)-piperazina-1-yl]-propilo}-amida (compuesto 2),
- 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico [3-(3-amina-propilamina)-propilo]-amida (compuesto 3),
- 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-ethyl}-amida (compuesto 4),
- 10 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[bis-(3-amina-propilo)-amina]-propilo}-amida (compuesto 5),
- 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[4-(3-amina-propilamina)-butilamina]-propilo}-amida (compuesto 7),
- {3-[4-(3-amina-propilamina)-butilamina]-propyl}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 8),
- {3-[Bis-(3-amina-propilo)-amina]-propilo}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 9),
- {3-[4-(3-amina-propilamina)-butilamina]-propilo}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina (compuesto 10),
- 15 {3-[Bis-(3-amina-propilo)-amina]-propilo}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina (compuesto 11),
- {3-[(3-amina-propilo)-methyl-amina]-propilo}-((E)-3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina (compuesto 13),
- {3-[(3-amina-propilo)-methyl-amina]-propilo}-((2E,6E)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 14),
- 20 {3-[4-(3-amina-propilo)-piperazina-1-yl]-propilo}-((2E,6E)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 15),
- [3-(4-amina-butilamina)-propilo]-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 19),
- [3-(3-amina-propilamina)-propilo]-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 20),
- [3-(2-Dietilamino-etilamino)-propilo]-3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina (compuesto 21),
- 25 [2-(2-[2-(2-(2-Amino-etilamino)-etilamino)-etilamino]-etilamino)-ethyl]- (3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina (compuesto 25),
- {2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-ethyl}- (3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-amina (compuesto 26),
- [2-(2-[2-(2-(2-Amino-etilamino)-etilamino)-etilamino]-etilamino)-ethyl]- (3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 35), y

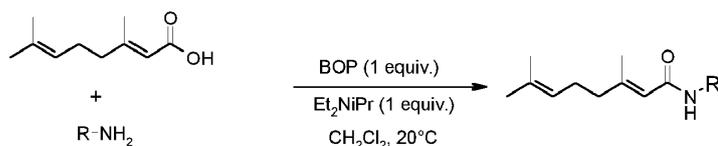
(2-{2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etilamino]-ethyl)-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 36).

**[0022]** En una inclusión, los compuestos de la invención son seleccionados en el grupo que consiste en

- 5 (3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-propano-1,3-diamina (compuesto 12),  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-propano-1,3-diamina (compuesto 16),  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-butano-1,4-diamina (compuesto 17),  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-pentano-1,5-diamina (compuesto 18),  
 (3-Pirrolidina-1-yl-propilo)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 22),
- 10 (3-Morfolino-4-yl-propilo)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 23),  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico {3-[3-(3-amina-propoxi)-propoxi]-propilo}-amida (compuesto 24),  
 {3-[3-(3-amina-propoxi)-propoxi]-propilo)-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-amina (compuesto 40),  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico (3-amina-propilo)-amida (compuesto 28),  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico (3-Pirrolidina-1-yl-propilo)-amida (compuesto 29),
- 15 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico [3-(2-oxo-Pirrolidina-1-yl)-propilo]-amida (compuesto 30),  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico (3-Morfolino-4-yl-propilo)-amida (compuesto 31),  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-(3-Pirrolidina-1-yl-propilo)-amina (compuesto 32),  
 1-[3-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienylamino)-propilo]-Pirrolidina-2-one (compuesto 33),  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienyl)-(3-Morfolino-4-yl-propilo)-amina (compuesto 34),
- 20 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl-dodecano-1,12-diamina (compuesto 38), y  
 N,N-Dietilo-N-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienyl)-hexano-1,5-diamina (compuesto 39).

25 **[0023]** Los compuestos según la presente invención pueden estar preparados por varios métodos conocidos por expertos en el tema. Más preferiblemente, varios recorridos químicos han sido realizados. La presente invención también se refiere a un proceso para preparar los compuestos de la invención.

30 **[0024]** Con respecto a los derivados emitidos del ácido geránico la reacción implicó una reacción combinada de BOP peptide como se ilustra en el Esquema 1. Esta reacción avanza a temperatura ambiente preferentemente en dichlorometano, pero también puede ser conducido en otros solventes, como el cloroformo, THF, o el tolueno, en un rango de temperatura alrededor de 0-100°C y que usa 1 equivalente de Benzotriazol-1-yloxy)tris(Dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (BOP) y 1 equivalente de Diisopropiletilamina.

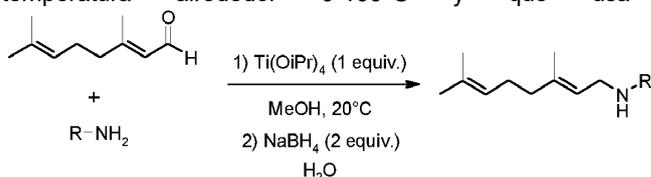


Esquema 1

En el esquema 1 R es como ya indicado anteriormente para formula (I)

5

Respecto a los derivados emitidos de materiales de partida citral o farnesal, la reacción asociada es un proceso de aminación reductiva de titanio típicamente presente en el metanol a temperatura ambiente (véase el Esquema 2), pero también puede ser conducido en otros solventes, como el cloroformo, THF, el tolueno, en un rango de temperatura alrededor 0-100°C y que usa 1 equivalente de titanio isopropoxide.



Esquema 2

10

En el esquema 2 R es, como definido anteriormente para formula (I)

15

**[0025]** De acuerdo con la presente invención, los derivados de poliamina isoprenilo de la invención son útiles para debilitar la resistencia de la bacteria gram-negativa a un antibiótico o antiséptico, o para la completa restauración de actividad de un antibiótico o antiséptico en lo que concierne a una especie de bacteria gram-negativa.

20

**[0026]** En una inclusión preferente, los derivados de poliamina isoprenilo son para el uso en el tratamiento de un sujeto infectado con una cepa bacteriana resistente al antibiótico o antiséptico.

25

**[0027]** El sujeto puede ser cualquier animal con probabilidades de ser infectado por tales cepas, preferiblemente un ser humano o un mamífero, incluido el ganado, ovejas, caballos, perros, gatos, cabras etc. También se incluyen aves de corral, pescado o cualquier otro animal para la industria alimentaria. Un paciente humano es preferible como sujeto, independientemente de su edad o sexo. También se incluyen recién nacidos, infantes y niños.

30

**[0028]** Por consiguiente, aquí se revela un método para reducir la resistencia a antibiótico o antiséptico o restaurar la sensibilidad al antibiótico o antiséptico de una cepa bacteriana resistente al antibiótico o antiséptico existente en un sujeto infectado por tal cepa, dicho método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de al menos uno de los derivados de poliamina isoprenilo de esta invención.

35

**[0029]** En una inclusión particular, los derivados de poliamina isoprenilo se emplean en el tratamiento local de heridas infectadas con cepas bacterianas resistentes a antiséptico o antibiótico.

40

**[0030]** De acuerdo con la presente invención, los derivados de poliamina isoprenilo son útiles en la reducción de la resistencia o restauración de la sensibilidad de cualquier bacteria resistente a antibiótico o antiséptico, incluyendo bacterias Gram-negativa o bacterias Gram-positiva.

45

**[0031]** En una inclusión preferente, la cepa bacteriana es una cepa bacteriana Gram-negativa. Las proteobacterias son un gran grupo de bacteria Gram-negativa, incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella*, y otro *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bacteria ácido acética, *Legionella* y alfa-proteobacteria como *Wolbachia* y muchas otras. Otros grupos notables de bacteria Gram-negativa incluyen el cianobacteria, espiroqueta, la bacteria verde sulfúrica y verde no-sulfúrica. Médicamente relevante la cocci Gram-negativo incluye tres organismos, que causan una enfermedad de transmisión sexual (*Neisseria gonorrhoeae*), meningitis (*Neisseria meningitidis*), y síntomas respiratorios (*Moraxella catarrhalis*). Médicamente relevantes son los bacilos Gram-negativos que incluyen una multitud de especies. Algunos de ellos principalmente causan problemas respiratorios (*Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*), problemas principalmente urinarios (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *aerogenes*, *Serratia marcescens*), y problemas principalmente gastrointestinales (*Campylobacter*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella enteritidis*, *Enteropathogenic Escherichia coli*, *Salmonella typhi*).

50

La bacteria Gram-negativa relacionada con infecciones nosocomiales incluye *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, o *Acinetobacter baumannii*, que causan bacteremia, meningitis secundaria, y neumonía asociada a la ventilación mecánica existente en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales.

5 La bacteria gram-negativa considerada como arma potencial incluye *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia thalandsis*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Francisella tularensis*, o *Yersinia pestis*.

**[0032]** Los derivados de poliamina isoprenilo de esta invención son particularmente útiles en reducir la resistencia al antibiótico o en restaurar la sensibilidad al antibiótico en al menos una de las bacterias Gram-negativas anteriormente mencionadas.

10 En una inclusión preferente, los derivados de poliamina isoprenilo son utilizados en un sujeto infectado con cepas bacterianas enteropatógenicas o uropatógenicas. Más expresamente, el paciente es infectado con especies de *Enterobacter* (en concreto *Enterobacter aerogenes*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas* (concretamente *Pseudomonas aeruginosa*) y *Acinetobacter* (en concreto *Acinetobacter baumannii*), *Klebsellia*, la *Salmonella*, *Burkholderia*, *Campylobacter* o *Helicobacter*.

15 El paciente es infectado preferentemente por cepas de MDR de la susodicha bacteria. El mecanismo detrás del MDR de la bacteria patógena Gram-negativa es aceptada ahora debido a las bombas de eflujo sobreexpresadas que expulsan una gran cantidad de antibiótico y antiséptico no relacionado antes del alcance de sus objetivos intencionados. La bacteria Gram-negativa contiene un gran número de bombas de eflujo, que realmente parecen ser redundantes. Los compuestos de esta invención son utilizados más en concretamente  
20 conforme a la invención como inhibidores de bombas de eflujo bacterianas.

**[0033]** Los derivados de Poliamina isoprenilo son aplicados o administrados preferiblemente en combinación con un antibiótico o antiséptico, el efecto de cual aumenta por la acción de los derivados de poliamina isoprenilo de la invención.

25 Los compuestos según esta invención son particularmente útiles en combinación con un antibiótico o antiséptico. En consecuencia, éstos compuestos de la invención son utilizados en combinación con un antibiótico o antiséptico para tratar a un sujeto infectado por una cepa bacteriana.

30 El término "combinación" o "asociación" significa que los derivados de poliamina isoprenilo son aplicados o administrados simultáneamente o secuencialmente con el antibiótico o el antiséptico. En el contexto de un tratamiento médico, los derivados de poliamina isoprenilo de esta invención, y el antibiótico o antiséptico son administrados preferiblemente el mismo día, y más preferentemente en un intervalo de 2 horas, o aún mejor 1 hora, como máximo.

**[0034]** Como expuesto anteriormente, los derivados de poliamina isoprenilo son aplicados o administrados preferiblemente en combinación con un antibiótico o antiséptico, el efecto del cual aumenta por la acción de los derivados de poliamina isoprenilo de esta invención. En particular, los derivados de poliamina isoprenilo son muy útiles ya que parecen ser eficientes con uno o varios antibióticos o antisépticos contra una o varias cepas bacterianas.

40 Algunos ejemplos de antibióticos incluyen antibióticos beta-lactam (como Oxacilina), macrólidos (como eritromicina, clarithromycin, tylosin, spyracycin y azitromycin), ketolidos (como telithromycin), monobactámicos, penicilina, cefalosporina (como Cefepima), carbapenema, aminósidos (como gentamycin), rifamicina, antibióticos tetraciclina (como doxyciclina y tetraciclina), cloramfenicol, clindamicina, lincomicina, ácido fusídico, novobiocina, fosfomicina, sodio fusidate, capreomicina, colistimethate, gramicidina, minociclina, doxyciclina, tigeciclina, bacitracina, quinolonas (como ácido nalidíxico), fluoroquinolonas (como ciprofloxacina), glucopéptidos (como vancomycin), trimetoprima, o sulfamidas (como sulfametoxazol).

45 En el contexto de la invención presente, el término "antisépticos" hace referencia a agentes antibacterianos, incluyendo bacteriocidal o agentes bacteriostáticos. Los antisépticos incluyen el etanol, el isopropanol, glutaraldehído, tricocarban, chlorhexidina, alexidina, biguanidas polimérico, triclosan, hexachlorofeno, propamidina, dibromopropamidina, cloroxilenol, cloro o compuestos de liberación de yodo, compuestos de plata o de mercurio, peróxido de hidrógeno, ozono, ácido peracetic, fenol, cresol, cetrimida, cloruro benzalkonium, óxido de etileno, formaldehído, ácido benzoico, o amonios cuaternarios.

En algunas inclusiones, el antibiótico es seleccionado del grupo consistente en antibióticos beta-lactam, antibióticos quinolonas, tetraciclina, antibióticos macrolido, cloramfenicol, antibióticos cephalosporin y combinaciones de éstos.

55 En algunas otras inclusiones, el antibiótico es seleccionado del grupo consistente en cloramfenicol, ácido nalidíxico, macrólidos (como eritromicina, clarithromycin, tylosin, spyracycin y azitromycin), antibióticos tetraciclina (como doxyciclina y tetraciclina) y combinaciones de éstos. En algunas inclusiones adicionales, los compuestos de esta invención son empleados en el tratamiento de un sujeto para reducir la resistencia al antibiótico o antiséptico o restaurar la sensibilidad al antibiótico o antiséptico frente a una cepa bacteriana resistente al antibiótico o  
60 antiséptico, en el que:

- El antibiótico es seleccionado de un antibiótico seleccionado del grupo consistente en antibióticos beta-lactam, antibióticos quinolonas, antibióticos tetraciclina, antibióticos macrólidos, cloramfenicol, antibióticos cephalosporina y combinaciones de éstos y,

- La cepa bacteriana es seleccionada del grupo consistente en cepas *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, la *Salmonella*, *Enterobacter* y combinación de éstas.

[0035] Como mencionado anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser seleccionados del grupo que consiste en los compuestos 1 a 23, 35 y 36, preferiblemente de compuestos 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, y 23.

Como ilustrado en los ejemplos anteriores, los compuestos de esta invención pueden ser utilizados para reducir la resistencia inherente de una cepa bacteriana gram-negativa a antibióticos macrolido.

Por lo tanto, en algunas inclusiones específicas, los compuestos de esta invención son utilizados en el tratamiento de un sujeto para reducir la resistencia a un macrolido en una cepa bacteriana gram-negativa. Compuestos apropiados incluyen, sin ser limitados, compuestos 3, 4, 7, 5, 10, 11, 14, 15 y 35.

[0036] En el contexto de un tratamiento médico o veterinario, los derivados de poliamina isoprenilo de esta invención pueden ser administrados a un sujeto por cualquier vía conveniente, incluidas la vía oral, tópica, sublingual, parenteral (preferiblemente intravenosa), transdérmica, rectal, etc.

Para una breve revisión de los métodos actuales de administración de medicamentos, véase, Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990), aquí mencionado como referencia.

[0037] La administración tópica sobre heridas puede ser particularmente ventajosa contra infecciones *Pseudomonas*, por ejemplo. De otro modo, la administración oral puede ser particularmente conveniente.

[0038] En el campo veterinario la administración tópica, p.ej. el tratamiento de heridas, también puede ser ventajosa.

En la industria agrícola y alimentaria, se puede contemplar un tratamiento de los animales en el matadero, p.ej. mediante rociado o mediante un baño al animal, p.ej. las aves de corral, mediante baños parciales.

[0039] La presente invención también hace referencia a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de dicha invención, en particular un compuesto de fórmula (I), como descrito anteriormente, y un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Este aspecto en concreto también hace referencia a las inclusiones preferentes mencionadas anteriormente para los compuestos de esta misma invención. En una inclusión particular, la composición farmacéutica comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las susodichas inclusiones ya definidas.

[0040] La composición farmacéutica de la invención está formulada conforme a la práctica farmacéutica estándar (véase, p.ej., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20<sup>a</sup> ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams y Wilkins, 2000 y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York) conocido como una persona experta en este campo. Tal y como se expone anteriormente, las composiciones farmacéuticas posibles incluyen aquellos convenientes para su administración por vía oral, rectal, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, o parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradermal). Para estas formulaciones, se pueden utilizar excipientes convencionales según técnicas conocidas por expertos en la materia. Las composiciones para la administración parenteral son generalmente soluciones estériles fisiológicamente compatibles o suspensiones que opcionalmente pueden prepararse inmediatamente justo antes de su uso de forma sólida o liofilizada. Para la administración oral, la composición puede ser formulada en dosis orales convencionales como pastillas, cápsulas, polvos, gránulos y preparados líquidos como jarabes, elixires, y concentrados de gotas. También pueden utilizarse portadores sólidos no tóxicos o diluyentes que incluyan, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, magnesio, carbonato, y otros similares. Para pastillas comprimidas, también son necesarios los aglutinantes, que son agentes que imparten calidades cohesivas a materiales en polvo. Por ejemplo, el almidón, la gelatina, azúcares como la lactosa o la dextrosa, y gomas naturales o sintéticas pueden ser utilizados como aglutinantes. También son necesarios en las pastillas los desintegrantes para facilitar la desintegración de éstas. Los desintegrantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Además, los lubricantes y deslizantes también son incluidos en las pastillas para prevenir la adherencia del material de la pastilla a superficies en el proceso de fabricación y mejorar las características de flujo del material en polvo durante su fabricación. El dióxido coloidal de silicio es el más utilizado comúnmente como deslizante y compuestos como el talco o ácido stearico son comúnmente más utilizados como lubricantes. Para la administración transdérmica, la composición puede ser formulada en forma de ungüento, de crema o de gel y penetrantes o detergentes apropiados podrían ser utilizados para facilitar su impregnación, como el Dimetilo sulfoxide, Dimetilo acetamida y Dimetiloformamida. Para la administración transmucosa, rocíos nasales, supositorios rectales o vaginales pueden ser utilizados. El compuesto activo puede incorporarse en cualquiera de las bases de supositorio conocidas mediante métodos ya conocidos en este campo. Ejemplos de tales bases

incluyen la manteca de cacao, glicoles de polietileno (carbowaxes), el polietileno sorbitan monoestearato, y las mezclas de estos con otros materiales compatibles para modificar el índice de disolución o punto de fusión. En una inclusión preferente, la composición farmacéutica de la invención es apropiada para la administración parenteral.

5 **[0041]** La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede ser formulada para liberar el medicamento activo inmediatamente después de su administración o en cualquier tiempo predeterminado o un período de tiempo después de la administración.

10 **[0042]** En una inclusión particular, la composición farmacéutica según esta invención comprende de 0.001 mg a 1 g del compuesto de dicha invención. Preferiblemente, la composición farmacéutica según esta invención comprende de 0.01 mg a 800 mg de dicho compuesto de la invención.

15 **[0043]** Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención pueden comprender uno o varios compuestos de la invención en asociación con excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes y/o portadores han sido escogidos según la forma de administración tal y como se describe anteriormente.

20 **[0044]** Conforme a lo ya expuesto previamente, los compuestos de la invención son particularmente más útiles en combinación con un antibiótico o antiséptico. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprenda al menos un compuesto de la presente invención y un antibiótico o antiséptico. La presente invención también hace referencia a un producto que contiene un compuesto de la presente invención y un antibiótico o antiséptico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial, en particular para un tratamiento de infección bacteriana.

25 **[0045]** Los compuestos según esta invención son combinados con un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en antibióticos beta-lactam, macrólidos, ketolidos, monobactámicos, penicilina, cefalosporina, carbapenema, aminósidos, rifamicina, tetraciclinas, cloramfenicol, clindamicina, lincomicina, ácido fusídico, novobiocina, fosfomicina, sodio fusidate, capreomicina, colistimetato, gramicidina, minociclina, doxyciclina, tigeclina, bacitracina, quinolonas, fluoroquinolonas, glicopéptidos, trimetoprima y sulfamidas.

30 **[0046]** En otra inclusión, los derivados de poliamina isoprenilo de esta invención son para el empleo *in vitro* en la desinfección de un producto (p. ej. un producto no vivo) infectado (o contaminado), o con probabilidades de ser infectado, con una cepa bacteriana resistente al antibiótico o antiséptico. En una inclusión particular, el producto también puede ser un dispositivo médico. En otra inclusión particular, el producto puede ser un producto alimenticio, p.ej. un producto lácteo cárnico, o una bebida.

35 **[0047]** En otra inclusión, los derivados de poliamina isoprenilo se utilizan en la conservación de un producto o la prevención de la infección de un producto, preferiblemente en asociación con conservantes. En una inclusión particular, el producto puede ser un producto o composición cosmética.

40 **[0048]** Por consiguiente, aquí se revela un método *in vitro* y/o *ex vivo* para reducir la resistencia al antibiótico o antiséptico o restaurar la sensibilidad al antibiótico o antiséptico de una cepa bacteriana resistente a un antibiótico o antiséptico existente en un producto infectado o con probabilidades de ser infectado por tal cepa, dicho método comprende el contacto con dicho producto en una cantidad eficaz de al menos uno de los derivados de poliamina isoprenilo de esta invención.

45 **[0049]** Cuando éste es usado para desinfectar un producto, los derivados de poliamina isoprenilo de esta invención puede ser p.ej. en forma de una solución aplicada a la superficie del producto, o en forma de baño en el cual el producto es sumergido.

50 **[0050]** Además, esta invención hace referencia a un compuesto según la invención para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad infecciosa en un sujeto, preferiblemente en combinación con un antibiótico.

55 **[0051]** Otros objetos de la invención son métodos correspondientes a los usos de los compuestos de esta invención ya descritos anteriormente.

60 **[0052]** Por ejemplo, otro objeto de la invención hace referencia a un método para desinfectar un producto infectado, o con probabilidad de ser infectado, con una cepa bacteriana resistente a un antibiótico o antiséptico, dicho método comprende que el producto entre en contacto con un compuesto de acuerdo con esta invención, opcionalmente en combinación con un antiséptico o antibiótico.

**[0053]** La presente invención también hace referencia a un método para tratar a un paciente que es infectado o puede ser infectado por una cepa bacteriana resistente a un antibiótico o antiséptico, dicho método comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto según esta invención, preferiblemente en una cantidad eficaz

para reducir la resistencia al antibiótico o antiséptico o para restaurar la sensibilidad al antibiótico o antiséptica de dicha cepa bacteriana.

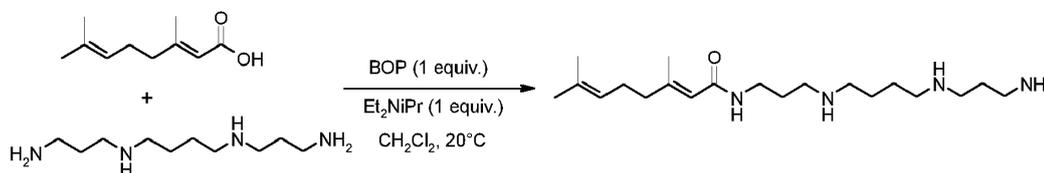
5 **[0054]** Un objeto adicional de la invención es un método para tratar y/o prevenir una enfermedad infecciosa (bacteriana) en un paciente que comprende el paso de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto según esta invención, preferiblemente en combinación con un antibiótico.  
Como ya se ha mencionado anteriormente, el antibiótico y el compuesto de esta invención pueden ser administrados simultánea o secuencialmente.

10 **[0055]** Los ejemplos mostrados a continuación ilustran la invención sin reducir su alcance.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 1-7 según la invención

15 **[0056]** El camino sintético general para la preparación de derivados de poliamina isoprenilo 1-7 de esta invención puede ser ilustrado con el ejemplo indicado a continuación que representa la preparación del compuesto 7 (producción: 75 % por peso).



20 Los matraces de doble cuello de 50 mL fueron colocados a temperatura ambiente bajo el ácido argón geranic (250 mg, 1.5 10<sup>-3</sup> mol) y spermine (303 mg, 1.5 10<sup>-3</sup> mol) en anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL).

La mezcla fue colocada bajo agitación y se añadió lentamente la Diisopropiletilamina (200 µL, 1.5 10<sup>-2</sup> mol), se añadió después el reactivo de acoplamiento (BOP) (780 µg, 1.5 10<sup>-3</sup> mol) disuelto en 5 mL de anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción fue agitada durante 12 horas a 20°C. Después de retirar los solventes, el residuo bruto fue purificado por la cromatografía sobre una columna silicagel utilizando eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (7/3/1) que permite el esperado acoplamiento del producto 7 al 75 % de rendimiento.

30 **Compuesto 7**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.49-5.21 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.71-2.03 (m, 24H), 1.74-1.61 (m, 12H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 170.41, 153.39, 133.58, 124.96, 119.62, 56.40, 54.04, 50.56, 47.96, 45.92, 42.21, 38.00, 30.22, 28.33, 27.68, 26.36, 25.69, 19.02, 18.25. C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O m/z 353.3275 (100%, (M+H<sup>+</sup>))

**Compuesto 1**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.48-5.15 (m, 2H), 4.22-3.52 (m, 5H), 2.87-2.06 (m, 9H), 1.62 (m, 6H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 164.88, 151.58, 132.75, 123.30, 118.63, 43.53, 42.68, 40.12, 25.95, 25.53, 20.38, 17.66. C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O m/z 211.1805 (100%, (M+H<sup>+</sup>)).

35 **Compuesto 2**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.53-5.21 (m, 2H), 3.39-3.09 (m, 5H), 2.81-2.06 (m, 21H), 1.73-1.28 (m, 8H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 164.88, 151.58, 132.75, 123.30, 118.93, 51.86, 51.56, 51.35, 51.01, 40.30, 35.65, 30.71, 25.95, 25.56, 19.33, 17.63. C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O m/z 351.3118 (100%, (M+H<sup>+</sup>))

**Compuesto 3**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.49-5.16 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.73-2.06 (m, 19H), 1.64-1.61 (m, 8H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 170.07, 151.58, 132.75, 123.30, 119.42, 52.13, 47.23, 40.60, 36.13, 33.53, 26.02, 25.76, 19.32, 17.20. C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O m/z 282.2540 (100%, (M+H<sup>+</sup>))

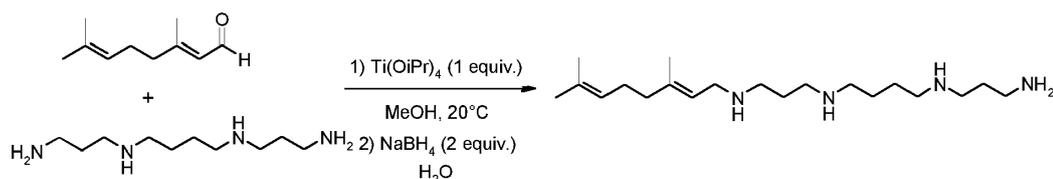
40 **Compuesto 4**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.46-5.17 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.73-2.05 (m, 22H), 1.63-1.60 (m, 6H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 168.48, 151.63, 132.32, 123.30, 118.29, 51.61, 51.30, 48.14, 41.12, 40.23, 25.95, 20.35, 17.63. C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O m/z 297.2649 (100%, (M+H<sup>+</sup>))

45 **Compuesto 5**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.49-5.16 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.64-2.36 (m, 15H), 2.20-1.63 (m, 13H), 1.49-1.38 (m, 6H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 170.07, 151.58, 132.75, 123.30, 119.32, 51.67, 40.30, 36.73, 31.02, 26.52, 25.57, 20.35, 17.30.

**Compuesto 6**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.49-5.07 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 5H), 2.74-2.06 (m, 14H), 1.71-1.21 (m, 26H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 169.30, 152.14, 132.75, 123.18, 118.92, 42.61, 40.44, 39.33, 34.61, 29.38, 29.31, 28.83, 27.40, 25.95, 21.12, 17.34.

50 **Ejemplo 2: Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 8-23 según la invención**

**[0057]** El camino sintético general para la preparación de derivados de poliamina isoprenilo 8-23 de esta invención es ilustrada con el ejemplo mostrado a continuación y que representa la preparación del compuesto 10.



Una mezcla de citral (345 mg, 2.27 mmol), titanio (IV) isopropoxide (645 mg, 2.27 mmol) y spermine (2.27 mmol) en metanol absoluto (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Borohidruro de sodio (172 mg, 4.5 mmol) se añadió entonces a 0°C y la mezcla resultante fue agitada durante 2 horas más. La reacción entonces fue apagada al añadirle agua (1 mL). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la filtración sobre una almohadilla de Celite lavada con metanol y ethylacetate, los solventes fueron eliminados al vacío y la amina en bruto fue purificada por la cromatografía flash sobre silicagel, utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (7/3/1) como eluyente que permite el esperado acoplamiento del producto 10 al 64 % de aprovechamiento.

**Compuesto 10**, Mezcla de isómeros Z/E, con sólido <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.27-5.10 (m, 3H), 3.36-3.19 (m, 4H), 2.74-2.63 (m, 10H), 2.12-2.08 (m, 6H), 1.76-1.31 (m, 22H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 140.12, 133.18, 132.82, 125.60, 124.18, 123.30, 50.83, 48.38, 47.98, 47.94, 41.39, 41.22, 33.49, 30.40, 30.30, 28.56, 27.98, 27.95, 26.42, 26.38, 24.14, 18.24, 16.83. C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub> m/z 339.3482 (100%, (M+H<sup>+</sup>))

**Compuesto 8**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.05-4.93 (m, 3H), 2.93-2.57 (m, 14H), 2.19-1.92 (m, 10H), 1.63-0.97 (m, 23H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 142.24, 134.83, 131.09, 124.86, 124.17, 117.32, 47.90, 47.69, 47.64, 46.61, 44.01, 40.60, 39.83, 33.97, 31.20, 26.97, 26.30, 25.66, 25.11, 24.90, 17.62, 16.90, 15.93.

**Compuesto 9**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.03-4.95 (m, 3H), 2.93-2.64 (m, 8H), 2.36-1.92 (m, 14H), 1.65-1.39 (m, 23H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 142.31, 134.93, 131.09, 124.76, 124.17, 117.39, 52.88, 51.68, 48.19, 44.00, 40.30, 39.33, 31.20, 30.98, 27.67, 26.93, 26.30, 25.66, 17.62, 16.90, 15.32.

**Compuesto 11**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.28-5.10 (m, 3H), 3.34-3.19 (m, 4H), 2.76-2.53 (m, 9H), 2.12-2.09 (m, 6H), 1.77-1.63 (m, 20H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 140.95, 133.26, 132.91, 125.53, 123.42, 122.43, 53.51, 53.06, 48.73, 47.90, 47.64, 47.61, 41.22, 41.10, 33.53, 29.66, 27.94, 27.50, 27.37, 26.44, 26.40, 24.17, 18.25, 16.91. C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub> m/z 325.3326 (100%, (M+H<sup>+</sup>)).

**Compuesto 12**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.05-4.93 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 4H), 2.18-1.92 (m, 5H), 1.63-1.18 (m, 15H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 136.20, 133.14, 124.83, 120.12, 47.18, 44.12, 40.60, 39.17, 33.14, 26.82, 25.38, 18.01, 17.84.

**Compuesto 13**, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.04-4.97 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 5H), 2.18-1.97 (m, 7H), 1.67-1.08 (m, 22H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 136.77, 132.43, 125.41, 118.12, 55.84, 55.54, 44.12, 39.68, 39.37, 38.12, 30.60, 27.07, 26.62, 25.70, 17.18, 16.95, 14.15

**Compuesto 14**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.29-5.14 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 3H), 2.79-2.63 (m, 4H), 2.48-2.45 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.14-1.93 (m, 8H), 1.77-1.63 (m, 18H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 136.67, 136.43, 136.32, 132.44, 132.22, 132.17, 125.86, 125.44, 125.40, 125.15, 125.00, 56.79, 56.40, 47.33, 42.24, 41.12, 40.93, 40.63, 33.07, 32.99, 28.93, 27.86, 27.76, 27.43, 26.07, 26.02, 23.80, 17.89, 16.58, 16.23.

**Compuesto 15**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.09-4.92 (m, 3H), 2.91-2.61 (m, 6H), 2.56-2.48 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 6H), 1.67-1.46 (m, 21H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 140.11, 139.95, 137.89, 136.58, 132.58, 132.15, 125.99, 125.43, 125.17, 52.36, 52.03, 51.68, 51.56, 48.19, 43.82, 40.29, 39.77, 31.02, 27.34, 26.82, 26.78, 26.28, 25.89, 25.66, 24.32, 17.54, 16.90, 15.84

**Compuesto 16**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.18-5.01 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 3H), 2.84-2.64 (m, 4H), 2.09-1.90 (m, 8H), 1.66-1.02 (m, 18H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 136.77, 136.64, 136.44, 136.33, 132.43, 132.17, 125.41, 125.37, 54.34, 47.25, 47.17, 41.33, 40.90, 40.80, 40.14, 32.95, 30.53, 28.86, 27.73, 27.77, 27.65, 27.42, 26.02, 25.97, 23.73, 17.82, 16.52, 16.25.

**Compuesto 17**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.19-4.99 (m, 3H), 2.73-2.56 (m, 4H), 3.32-3.06 (m, 3H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.03-1.80 (m, 9H), 1.67-1.09 (m, 20H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 142.52, 142.41, 136.54, 136.42, 132.45, 132.24, 132.18, 125.73, 125.41, 125.37, 125.05, 121.15, 120.11, 120.02, 54.446, 46.88, 41.15, 40.90, 40.80, 33.38, 33.07, 32.96, 28.79, 28.73, 27.83, 27.41, 27.34, 26.05, 26.00, 24.39, 23.82, 23.76, 22.17, 17.86, 16.60, 16.19.

**Compuesto 18**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.28-5.11 (m, 4H), 3.43-3.19 (m, 3H), 2.75-2.61 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 9H), 1.77-1.40 (m, 22H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 140.67, 140.58, 136.61, 136.28, 132.21, 132.15, 125.83, 125.40, 125.37, 125.13, 125.00, 121.92, 121.28, 47.39, 41.87, 40.89, 40.17, 33.03, 27.83, 27.76, 27.38, 25.94, 25.55, 23.73, 17.79, 16.45, 16.12.

**Compuesto 19**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.17-4.99 (m, 3H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.67-2.54 (m, 7H), 2.02-1.90 (m, 10H), 1.65-1.16 (m, 26H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 141.12, 140.40, 136.62, 136.38, 132.48, 132.16, 125.83, 125.43, 125.39, 125.17, 47.44, 47.25, 41.84, 40.90, 40.80, 31.96, 28.84, 27.78, 27.44, 26.03, 25.99, 23.74, 17.84, 16.52, 16.17.

**Compuesto 20**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo; <sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ = 5.17-4.97 (m, 3H), 3.20-3.18 (m, 4H), 2.66-2.54 (m, 7H), 2.02-1.90 (m, 10H), 1.63-1.24 (m, 24H). <sup>13</sup>C (MeOD): δ = 140.12, 140.00, 137.62, 136.68, 132.58, 132.26, 125.83, 125.43, 125.37, 125.07, 47.43, 47.28, 41.14, 40.90, 40.78, 31.96, 28.84, 27.78, 27.44, 26.03, 25.99, 22.74, 17.84, 16.57, 16.21.

**Compuesto 21**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo;  $^1\text{H NMR}$  (MeOD):  $\delta = 5.15-4.95$  (m, 2H), 2.97-2.68 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.68-1.48 (m, 17H), 0.95 (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 6H).  $^{13}\text{C}$  (MeOD):  $\delta = 136.10$ , 136.04, 132.80, 124.05, 123.92, 117.32, 49.51, 47.93, 47.67, 47.30, 44.00, 40.78, 39.68, 26.62, 25.92, 25.70, 24.63, 17.80, 17.03, 16.90, 8.13.

5 **Compuesto 22**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo;  $^1\text{H NMR}$  (MeOD):  $\delta = 5.14-4.92$  (m, 3H), 2.93-2.68 (m, 6H), 2.56-2.48 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 6H), 1.68-1.48 (m, 21H).  $^{13}\text{C}$  (MeOD):  $\delta = 140.12$ , 140.00, 136.10, 136.01, 124.03, 123.92, 117.42, 54.70, 51.38, 48.19, 43.27, 39.72, 31.40, 27.50, 26.34, 25.42, 25.34, 25.20, 23.56, 17.62, 16.83, 15.18.

10 **Compuesto 23**, Mezcla de isómeros Z/E, Sólido amarillo;  $^1\text{H NMR}$  (MeOD):  $\delta = 5.09-4.92$  (m, 3H), 2.91-2.61 (m, 6H), 2.56-2.48 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 6H), 1.67-1.46 (m, 21H).  $^{13}\text{C}$  (MeOD):  $\delta = 140.14$ , 139.86, 137.61, 136.68, 132.48, 132.25, 125.83, 125.43, 125.32, 66.70, 66.32, 53.73, 51.92, 48.19, 44.00, 39.37, 31.20, 27.49, 26.82, 26.30, 25.66, 17.62, 16.90, 15.84.

### **Ejemplo 3: Actividades de los compuestos según la invención**

#### Materiales y Métodos

15 **[0058]** El proceso consiste en tratar la bacteria MDR con los compuestos de esta invención en presencia de antibióticos. Un compuesto es considerado activo una vez que ha inducido al aumento de actividad de un antibiótico, que hemos cuantificado como ratio MIC en la tabla 2 de esta descripción. Este aumento de la eficacia se observa cuando la dosis de antibiótico requerida para matar una bacteria MDR es al menos 8 veces más pequeña de lo que sería sin el compuesto de esta invención.

#### 20 **Cepas bacterianas usadas en este estudio**

**[0059]** La cepa *Enterobacter aerogenes* Ea289 es un derivado de Kans del MDR clínico aislado Ea27, el mutante *acrB*, EaEP294, fue construido de Ea289. La cepa resistente a multimedicamentos *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 (BN10055) fue aislada del ganado en Francia, el isogenic *acrB* derivado mutante, BN10055 $\Delta$ *acrB*, fue construido del BN10055. Las cepas fueron mantenidas a  $-80^\circ\text{C}$  en el 25 % (v/v) glicerol para cryoprotection. Las bacterias fueron rutinariamente cultivadas en Mueller-Hinton (MH) líquido a  $37^\circ\text{C}$ .

Cepas bacterianas	Caract. relevantes	ChI-MIC	Referencias
Cepas <i>E. aerogenes</i>			
Ea289	Kan <sup>s</sup> derivado de Ea27	1024	1
Ea294	Ea289 <i>acrA</i> ::Kan <sup>r</sup>	64	1
Cepas <i>S. enterica</i> Typhimurium			
BN10055	MDR aislado clínico, Kan <sup>s</sup>	256	11
BN10055 $\Delta$ <i>acrB</i>	BN10055 $\Delta$ <i>acrB</i> ::Kan <sup>r</sup>	16	11
Amp <sup>r</sup> , Chl <sup>r</sup> , Kan <sup>r</sup> , Nal <sup>r</sup> , Str <sup>r</sup> . y Tet <sup>r</sup> , resistencia a la ampicilina, cloramfenicol, kanamicina, ácidonalidíxico, streptomycin, y tetraciclina, respectively ChI-MIC: Cloramfenicol (mg/l) Minimal Inhibitory Concentration			

#### **Antibióticos**

30 **[0060]** Se compraron de Sigma (S. Quentin Fallavier, Francia) Ácido Nalidíxico, Doxiciclina, eritromicina y cloramfenicol. Éstos fueron disueltos en agua, en etanol o en DMSO dependiendo de su solubilidad. Se estableció que la concentración de etanol hasta el 5 % v/v y una concentración DMSO hasta el 2.5 % no tenía ningún efecto perjudicial sobre el crecimiento bacteriano.

#### **Pruebas de sensibilidad del antibiótico**

35 **[0061]** La vulnerabilidad de los antibióticos y compuestos fueron determinados en microplacas por el método de disolución de líquido, como descrito anteriormente. Concentraciones Mínimas Inhibitorias (MICs) fueron determinadas con un inoculum de 10<sup>6</sup> CFU en 200  $\mu$  L de MH líquido que contiene dobles diluciones sucesivas de cada medicamento. El MIC fue definido como la concentración más baja de medicina que inhibió completamente

el crecimiento visible después de la incubación durante 18 h a 37°C. Todas las determinaciones MIC fueron repetidas al menos tres veces en experimentos independientes.

#### Determinación de MICS de los antibióticos ± compuestos con efectos sinergizantes

5 **[0062]** Los MICS de cloramfenicol ± compuestos de prueba (MIC/4) fueron determinados por el método de microdiluciones en caldo (9). Todas las determinaciones MIC fueron repetidas al menos tres veces en experimentos independientes. El índice de MIC corresponde al índice de MIC de un único antibiótico al MIC del mismo antibiótico en presencia del compuesto en estudio (en MIC/4).

Dos clases de experimentos fueron realizados:

10 • **Set 1** - Los compuestos 1-11 de la table 1 fueron probados sobre 4 cepas, el *Enterobacter aerogenes* MDR Ea289 y su isogenico *acrAB* mutante (1), la *Salmonella Thyphimurium* MDR BN10055 y su isogenico *acrAB* mutante (11). Se analizaron las actividades sinérgicas en MIC/4 con tres antibióticos (cloramfenicol, eritromicina y ácido nalidíxico).

15 • **Set 2** - Los compuestos 1-40 mostrados en la tabla 1 fueron probados sobre las mismas cepas que en el experimento 1 para analizar su actividad sinérgicas en MIC/4 con cloramfenicol, doxocycline y ácido nalidíxico.

#### Toxicidad de los compuestos:

20 **[0063]** La toxicidad de cada compuesto fue determinada sobre células CHO cultivadas. La incubación de células CHO fue realizada con la disolución sucesiva de compuestos. Los compuestos son bien solubilizados en DMSO o en PBS. En la Tabla 2 se muestra el IC50 de algunos compuestos. El IC50 corresponde a la concentración de compuestos que conducen a la destrucción del 50 % de las células CHO después de 24 horas de incubación.

#### Resultados

#### Toxicidad de los compuestos:

25 **[0064]** El IC50 de algunos compuestos según esta invención se muestra en la tabla 2. La mayoría de los compuestos que se muestran en la table 1 tenía un IC50 superior a 100 µ M. Cabe destacar que los compuestos de la table 1 para el cual n = 1 mostraron un IC50 mayor que los compuestos en los que n=2.

#### Actividad intrínseca de los compuestos:

**[0065]** La determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC) de cada compuesto era un requisito previo para analizar posteriormente su comportamiento sinérgico con antibióticos en una concentración por debajo de su actividad intrínseca. El MIC'S mostró grandes variaciones dependiendo de la identidad del compuesto y las cepas.

#### 30 **Actividad sinérgica de los compuestos con cloramfenicol:**

35 **[0066]** Los compuestos ennumerados en la Tabla 2 fueron probados para su capacidad de disminución del cloramfenicol MIC de Ea289, una bacteria *Enterobacter aerogenes* MDR (1). Cada compuesto primero fue probado en MIC/4. Cuando el índice MIC del cloramfenicol alcanzó un valor mayor de 8, la concentración del compuesto disminuyó más para alcanzar una concentración que conduce a un índice MIC de 8. Todas las determinaciones MIC fueron repetidas al menos tres veces en experimentos independientes. Los resultados muestran que los compuestos 5, 7, 8, 9, 10 y 11 mostraron una actividad fuerte con una concentración efectiva similar o inferior a PAβN para alcanzar un índice MIC de 8. Además, los compuestos 8, 9, 10 y 11 mostraron una concentración eficiente que es aproximadamente 4.9 veces inferior al control PAβN. Además, la concentración efectiva del IC50 para estos compuestos sobre células CHO es aún superior. La mayor diferencia se observó con el compuesto 10, su IC50 es aproximadamente 300 veces mayor que su concentración efectiva (Tabla 2).

**Tabla 2: Concentración efectiva de los compuestos**

Nombre	Masa Molar (g/Mole)	Células IC50 (mM) on CHO	Concentración Efectiv (mM) para un índiceMIC de cloramfenicol ≥ 8 en Ea289
PAβN	519.47	> 5	0.038

Nombre	Masa Molar (g/Mole)	Células IC50 (mM) on CHO	Concentración Efectiv (mM) para un índiceMIC de cloramfenicol $\geq 8$ en Ea289
compuesto 1	205	>0.15	> 2.5
compuesto 2	236	>0.15	0.25
compuesto 3	180	0.12	0.25
compuesto 4	195	>0.15	> 0.25
compuesto 5	231	0.29	0.0625
compuesto 6	250	0.14	> 0.25
compuesto 7	252	>0.15	0.020
compuesto 8	292	0.726	0.0078
compuesto 9	278	0.132	0.0078
compuesto 10	238	2.33	0.0078
compuesto 11	224	0.282	0.0078

#### Actividad sinérgica de los compuestos con cloramfenicol, macrólidos, quinolonas y tetraciclinas:

##### ▪ Conjunto 1 de experimentos

5 [0067] Los compuestos fueron probados sobre 4 cepas, el *Enterobacter aerogenes* MDR Ea289 y su isogenico *acrAB* mutante (1), la *Salmonella Thyphimurium* MDR BN10055 y su isogenico *acrAB* mutante (11). Se analizaron las actividades sinérgicas en MIC/4 con tres antibióticos, cloramfenicol, eritromicina y ácido nalidíxico (Tabla 3). Se observó un índice MIC significativo para cada compuesto en asociación con cloramfenicol (Chl), eritromicina (Ery) o ácido nalidíxico (Nal) sobre las 4 cepas probadas excepto para el compuesto 1. Los mayores índices de MIC fueron obtenidos sobre las dos cepas MDR comparadas con sus isogenicos *acrAB* mutantes sugiriendo una fuerte eficacia de nuestros compuestos en las bombas de eflujo AcrAB-TolC. Hay 6 compuestos (compuestos 5, 7, 8, 9, 10, y 11) que dieron un índice MIC  $\geq 16$  para al menos dos antibióticos sobre las cepas MDR. Además, los compuestos 8 y 9 dieron un índice MIC  $\geq 16$  en Ea289 para los tres antibióticos probados. De modo similar los compuestos 5 y 9 dieron un índice MIC  $\geq 16$  para los tres antibióticos probados sobre la cepa BN10005. Considerand todos estos aspectos conjuntamente, estos resultados demostraron que varios compuestos mostraron una actividad sinérgica con antibióticos sobre cepas MDR gram-negativas y que el compuesto 9 es uno de los compuestos más activo ya probado.

**Tabla 3: Actividad sinérgica de compuestos en cepas MDR y mutantes isogénicos**

Compuesto	Índice MIC en(*)Ea289			Índice MIC en (*)Ea289 $\Delta$ <i>acrB</i>			Índice MIC en (*)BN10055			Índice MIC en (*)BN10055 $\Delta$ <i>acrB</i>		
	Chl	Ery	Nal	Chl	Ery	Nal	Chl	Ery	Nal	Chl	Ery	Nal
compuesto 1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1
compuesto 2	8	32	4	2	16	2	8	32	64	4	4	2
compuesto 3	8	32	8	1	4	2	4	16	64	4	4	2
compuesto 4	4	4	2	1	4	2	2	1	64	4	1	2
compuesto 5	8	16	>8	2	2	2	>16	64	64	2	16	4
compuesto 6	2	2	1	1	1	2	2	2	4	2	1	1
compuesto 7	16	16	4	8	8	4	8	16	32	2	8	2
compuesto 8	8-16	32	>16	2	16	4	>16	8	64	4	8	4
compuesto 9	32	16-32	16	4	8	128	16	32	128	2	8	8

Compuesto	Índice MIC en(*)Ea289			Índice MIC en (*)Ea289 $\Delta$ acrB			Índice MIC en (*)BN10055			Índice MIC en (*)BN10055 $\Delta$ acrB		
	Chl	Ery	Nal	Chl	Ery	Nal	Chl	Ery	Nal	Chl	Ery	Nal
compuesto 10	16	4	16	16	8	8	16	4	64	2	8	2
compuesto 11	16	32	8	16	16	8	16	8	128	2	8	2

(\*)El índice MIC corresponde al índice de la MIC de un único antibiótico a la MIC del mismo antibiótico en presencia del compuesto testado (en MIC/4).

#### ▪ Conjunto 2 de experimentos

5 **[0068]** La mayor parte de los compuestos probados fueron capaces de reducir la resistencia a al menos un antibiótico en la cepa MDR Ea289 y/o en la cepa MDR BN10055. La tabla 4 muestra a continuación los compuestos de la tabla 1 para el cual los índices MIC  $\geq$  8 fueron obtenidas para cloramfenicol, Doxiciclina y el ácido nalidíxico tanto en cepas MDR Ea289 como BN10055. Estos compuestos son en particularmente interesantes para reducir la resistencia o restaurar la sensibilidad a antibióticos en cepas gram-negativa, por ejemplo en cepas MDR *Enterobacter* y *Salmonella*.

10

**Tabla 4: Actividad sinérgica de los compuestos de la invención con cloramfenicol (Chl), doxiciclina (Dox) y ácido nalidíxico (Nal)**

	Índice MIC en (*)Ea289			Índice MIC en (*)BN10055		
	Chl	Dox	Nal	Chl	Dox	Nal
Compuesto 5	8	16	8-16	16	16	64
Compuesto 8	8-16	16	16-32	16-32	8	64
Compuesto 9	32	16	16	16	8	128
Compuesto 10	8	16	16	16	16	64
Compuesto 11	8	32	8	16	16	128
Compuesto 12	16	16	4-8	8	16	32
Compuesto 13	16	16	8	8-16	16	32
Compuesto 14	8	64	32	16	64	128
Compuesto 15	8	128	32	8	32	64
Compuesto 16	8-16	64	16	16-32	32	128
Compuesto 17	8-16	64	16	8	16	64
Compuesto 18	8-16	64	8	4-8	16	16
Compuesto 19	8-16	64	16	8-16	16	64
Compuesto 20	8	32	8	8	32	64
Compuesto 21	8-16	32	8	16	32	64
Compuesto 22	8-16	32	16	16	32	128
Compuesto 23	8	32	8	8	16	32

(\*)El índice MIC corresponde al índice del MIC de un único antibiótico a la MIC del mismo antibiótico en presencia del compuesto testado (en MIC/4).

15

**[0069]** También debería destacarse que los compuestos 8, 11, 12, 13, 14, 15, 36, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 redujeron considerablemente el MDR resistente de Ea289 a cloramfenicol, Doxiciclina, ácido nalidíxico y

eritromicina ya que los índices MIC para todos estos antibióticos eran superiores o iguales a 8. Estos compuestos pueden ser útiles para aumentar la vulnerabilidad de la cepa *Enterobacter* a los antibióticos.

Los compuestos 14, 15, 37, 16 y 17 indujeron un índice MIC  $\geq 128$  en la cepa Ea289 para eritromicina. Estos compuestos pueden ser utilizados ventajosamente para aumentar la sensibilidad frente a macrólidos en cepas *Enterobacter* MDR.

En el caso de las cepas BN100555, los MICs  $> 8$  para eritromicina también se obtuvieron para los compuestos 14, 37, 16 y 22.

Finalmente, también debería subrayarse que el compuesto 35 también redujo la resistencia tanto de Ea289 como de BN100555 para Doxiciclina y ácido nalidíxico (MICs  $> 8$ ).

10 **Ejemplo 4: Más ensayos relacionados con el compuesto 11 y 14**

[0070] Se evaluó la capacidad de los compuestos 11 y 14 para reducir la resistencia al medicamento en varias cepas de bacteria Gram-negativa.

Tabla 5: Cepas y antibióticos evaluados en el Ejemplo 4

Especies de bacterias	Cepas	Características y Referencia	Antibióticos	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Ea289	Ref 6	Cloramfenicol Ácido Nalidíxico Doxiciclina Oxacilina	
	Ea294	Ref 6		
	Ea27	Ref 7 et 8		
	ATCC 13048	Rf 7 et 8 Cepa de referencia		
	CM64	Ref 7 et 8		
<i>Salmonella enterica</i>	BN10055	Ref 11		
	BN10055 $\Delta$ acrB	Ref 11		
<i>Escherichia coli</i>	AG100	Ref 6 Reference strain		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAO1	Ref 6 Reference strain		Cloramfenicol Doxiciclina Cefepima Tetraciclina
	PA124	Ref 6		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC 19606	Ref 12 Reference strain		
	AB1	Ref 12		

15 [0071] La actividad de los compuestos 11 y 14 p. ej. su habilidad para reducir la resistencia al antibiótico y/o aumentar la sensibilidad del antibiótico fue evaluada como se describe en el Ejemplo 3 determinando los índices MIC. A modo de recordatorio, el índice MIC corresponde al índice MIC del antibiótico evaluado al MIC del mismo antibiótico en presencia del compuesto probado (en MIC/4).

20 En un primer paso se determinó el MIC intrínseco de compuestos 11 y 14 para cada cepa.

En un segundo paso, el MIC de cada antibiótico para cada cepa fue evaluado en ausencia del compuesto probado o en la presencia del compuesto en estudio en una concentración igual a 0.25 veces su MIC intrínseco (MIC/4).

25 [0072] Los MICs intrínsecos de los compuestos 11 y 14 se muestran en la Tabla 6. Los MICs para los compuestos 11 y 14 son ligeramente superiores para *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

Tabla 6: MIC intrínseco de compuesto 11 y compuesto 14 para cada cepa evaluada.

	Cepas	MIC para Compuesto 11 ( $\mu$ M)	Compuesto 14 ( $\mu$ M)
<i>Enterobacter</i>	Ea289	31	31
	Ea294	15	15
	Ea27	31	31
	ATCC 13048	31	31
	CM64	31	31

	Cepas	MIC para Compuesto 11 ( $\mu\text{M}$ )	Compuesto 14 ( $\mu\text{M}$ )
<i>Salmonella</i>	BN10055	31	31
	BN10055 $\Delta$ acrB	15	15
<i>Escherichia coli</i>	AG100	31	62
<i>Pseudomonas</i>	PAO1	62	250
	PA124	62	250
<i>Acinetobacter</i>	ATCC 19606	62	62
	AB1	31	62

[0073] Como se muestra en la siguiente Tabla 7, los compuestos 4 y 11 aumentaron la sensibilidad de las cepas *Enterobacter Salmonella* y *Escherichia* para cloramfenicol, ácido nalidíxico, Doxiciclina y Oxacilina. Tal resultado ilustra que la actividad de los compuestos de esta invención no está limitada a una cepa específica, ni a un antibiótico específico. Notablemente, el efecto sinérgico no está sólo restringido a cepas MDR, específicamente cepas que han desarrollado mecanismos para eludir la acción de los antibióticos.

Los compuestos 4 y 11 también fueron capaces de aumentar la sensibilidad al antibiótico de las cepas *Pseudomonas* y *Actinebacter* conocidas por ser más resistentes (véase la tabla 8). Los componentes 4 y 11 aumentaron enormemente la sensibilidad de cepas al cloramfenicol. Cabe destacar, que los compuestos 4 y 11 aumentaron la sensibilidad de las cepas *Pseudomonas* y *Actinebacter* a la tetraciclina mientras que tal aumento no se observó para cepas *Enterobacter*, *Salmonella* y *E.coli* (datos no mostrados).

Tabla 7: Índice MIC para compuestos 11 y 14 obtenido para cepas *Enterobacter*, *Salmonella* y *Escherichia*

Antibióticos	Número Compuesto	Índice MIC							
		<i>E. aerogenes</i>					<i>S. enterica</i>		<i>E. Coli</i>
		Ea28 9	Ea29 4	Ea2 7	A TCC1304 8	CM6 4	BN1005 5	BN1005 $\Delta$ ac rB	AG10 0
<u>Cloramfenicol</u>	11	8	16	>4	>32	16	16	2	16
	14	8	2	>4	>32	16	16	2	16
<u>Ácido Nalidíxico</u>	11	8	8	n.d	n.d	n.d	128	2	n.d
	14	32	4	n.d	n.d	n.d	128	4	n.d
<u>Doxiciclina</u>	11	32	4	32	64	n.d	16	2	>32
	14	64	4	32	64	n.d	64	2	>32
<u>Oxacilina</u>	11	n.d	n.d	1	>8	>8	n.d	n.d	16
	14	n.d	n.d	1	>8	>8	n.d	n.d	16

Tabla 8: índices MIC para compuestos 11 y 14 obtenidos para cepas *Pseudomonas* y *Acitenobacter*

Nombre de l'ATB	Número Compuesto	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		PAO1	PA124	A TCC19606	AB1
<u>Cloramfenicol</u>	11	n.d	128	8	16
	14	n.d	128	8	16
<u>Doxiciclina</u>	11	>16	>32	1	2
	14	>16	>32	1	2
<u>Cefepima</u>	11	1	1	4-8	1
	14	1	1	4-8	1

Nombre de l'ATB	Número Compuesto	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		PAO1	PA124	A TCC19606	AB1
Tetraciclina	11	n.d	8	8	2
	14	n.d	8	4	4

*n.d: no determinado (sin evaluar) – El índice MIC corresponde al índice del MIC de un único antibiotico a la MIC del mismo antibiotico en presencia del compuesto testado (en MIC/4).*

**Ejemplo 5: los compuestos de la presente invención disminuyen el MIC de antibióticos macrolido en varias cepas gram-negativas**

5 [0074] Los compuestos de esta invención también pueden ser eficaces para crear cepas gram-negativas, tales como *Enterobacter*, *Salmonella*, *E. coli*, *Pseudomonas* o *Acinetobacter*, sensibles a antibióticos macrolido. Dicho resultado es bastante sorprendente ya que las bacteris gram-negativa son conocidas por ser naturalmente resistentes a los macrólidos.

10 El ejemplo 3 muestra que varios compuestos de esta invención fueron capaces de reducir el MIC para eritromicina en cepas *Salmonella* y *Enterobacter*. Para confirmar este resultado, el MICS de eritromicina, spiramycin y clarithromycin presente en varias cepas gram-negativas fue evaluado en presencia de los compuestos en estudio 7, 2, 3 o 4 como descrito en el Ejemplo 3. Como control positivo se utilizó PAβN.

15 Los resultados se muestran a continuación en la tabla 9. Los compuestos 7, 3 y 4 fueron capace de aumentar la sensibilidad de las cepas a al menos un medicamento macrolido. Notablemente, en la presencia del compuesto 7, las cuatro diferentes cepas presentaron susceptibilidad al eritromicina, clarithromycin y spiramycin.

**Tabla 9: Sensibilidad de cepas Gram-negativas a macrólidos. ++ significa que la cepa es susceptible, + significa que la cepa es parcialmente susceptible, - significa que la cepa es escasamente susceptible**

20

Antibióticos	N°compuesto	A.Baumannii ATCC19606	E. Coli AG100	E. aerogenes ATCC13048	S. enterica Thyphimurium ATCC13311
Eritromicina	PAβN	+	++	+	++
	Compuesto 7	+	++	++	++
	Compuesto 3	+	++	+	++
	Compuesto 4	+	+	-	+
Clarithomicina	PAβN	++	++	+	++
	Compuesto 7	++	++	++	++
	Compuesto 3	++	++	+	++
	Compuesto 4	+	++	-	++
Spiramicina	PAβN	+	+	+	++
	Compuesto 7	+	+	++	++
	Compuesto 3	+	+	++	++
	Compuesto 4	-	+	+	+
	Compuesto 2	+	+	-	++

**Ejemplo 6: Genotoxicidad y Tolerancia al Medicamento**

**a. Ensayo del micronúcleo**

Material y métodos:

25 [0075] La genotoxicidad de los compuestos 11 y 14 fue evaluada por el test del micronúcleo. La prueba del micronúcleo fue realizada sobre células CHO-K1 con y sin activación metabólica. La activación metabólica se obtiene añadiendo en el medio la mezcla S9. La mezcla S9 contiene NADP, G6P y fracción S9 que es una

preparación en bruto de enzimas obtenidas del hígado homogeneizado de ratas. Brevemente, las células CHO-K1 fueron cultivadas en el medio de Mc Coy 5A y luego transferidas a los pozos de las cámaras de Lab-Tek en una concentración de 100000 cells/ml. Las células fueron incubadas durante 24h en 37°C en CO<sub>2</sub> (5 %). El medio de cultivo fue substituido por el medio Mc Coy 5A que comprende el 10 % por volumen de la mezcla de S9. Los compuestos en estudio fueron añadidos en concentraciones aumentadas. Después de la incubación durante tres horas a 37°C, se enjuagaron las células con el tapón fosfato (PBS) y después se cultivaron en el medio Mac Coy 5A que contiene 3 µ g/ml de cytochalasine B. Tras una incubación de 21 horas a 37°C, se enjuagaron las células, se fijaron con metanol y colorearon con Giemsa 10 % durante 20 minutos. Para cada grupo de ensayos, el control positivo era 0.05 µ g/ml de mitomycine C o 5 µ g/ml de benzo-a-pyrene. El control negativo fue el medio de cultivo que contiene 5 % de PBS. Las células manchadas fueron entonces analizadas mediante microscopio para verificar la presencia de micronúcleos. El índice de proliferación fue determinado así:  $IP = (2 \times BIN + MON)/500$ . MON: número de células mononucleadas y BIN: número de células binucleadas.

Resultados:

[0076] El compuesto 14 fue probado en concentraciones oscilando desde 1.5 µ M a 30 µ M con y sin la mezcla S9. El índice de proliferación para el compuesto 14 oscilaba del 99.7 % al 58.4 % dependiendo de su concentración en el medio celular.

[0077] El compuesto 11 fue probado en concentraciones oscilando de 50 µ M a 1 mm en ausencia de la mezcla S9 y en concentraciones de 5 nM a 0.1 µ M con la mezcla S9. La proliferación del índice osciló del 96 % al 52 % dependiendo de la concentración probada. Para todas las concentraciones probadas, los compuestos 11 y 14 tuvieron un índice de proliferación superior al 50 % lo que mostró que dichos compuestos no eran genotóxicos in vitro.

**b. Tolerancia de los compuestos de esta invención**

[0078] A los ratones se les administraron por vía intraperitoneal dosis crecientes de los compuestos en estudio. Los ratones fueron sacrificados el 2º día después de la inyección del compuesto en estudio y se les realizó la autopsia. No se observó ninguna anomalía morfológica. El hígado, el pulmón, el riñón y el intestino de cada ratón fueron fijados y analizados. Para todos los compuestos evaluados – específicamente el Compuesto 5 (8.8 mg/kg), Compuesto 8 (1.46 mg/kg), Compuesto 11 (0.45 mg/kg), Compuesto 14 (0.35 mg/kg) y Compuesto 12 (6.3 mg/kg) - ninguna anomalía de tejido significativa fue registrada. Sin embargo, para la dosis más alta del compuesto 5 - concretamente 35.25 mg/kg – se observaron modificaciones vasculares leves lo que sugiere que el compuesto 5 pueda tener un efecto anticoagulante leve en altas dosis.

**Ejemplos 7: Usos en el campo veterinario de los compuestos de esta invención**

[0079] Los compuestos de esta invención pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades bacterianas en los seres humanos, pero también en animales a causa de la creciente sensibilidad al antibiótico, más concretamente la sensibilidad a macrólidos. La eficacia de los compuestos 7, 5, 10, 11, 14, 15 y 35 fue evaluada como bien se ha descrito anteriormente (véase p.ej. el ejemplo 3) para los siguientes antibióticos y cepas bacterianas que infectan a animales:

**Tabla 10: Cepas y antibióticos**

Especies	Cepa	Antibióticos
<i>Escherichia coli pig</i>	IV2571223 sensible	Tilosina
	IV2571418 resistant	Doxiciclina
<i>Escherichia coli cattle</i>	IV2570060 sensible	
	IV2570533 resistant	

[0080] Para cada cepa y cada antibiótico, los MICs fueron determinados en cuanto a la presencia y ausencia de un compuesto evaluado. Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

**Tabla 11: MIC para cepa IV2571223 - *Escherichia coli pig***

	Concentracion ( $\mu\text{M}$ )	Tilosina	Doxiciclina
N°compuesto	No compuesto	256	1
7	50	4	0,03125
5	50	2	0,0625
10	30	4	0,0625
11	2	16	0,03125
14	4	2	0,03125
15	4	32	0,0625
35	2	32	0,0625

**Tabla 12: MIC para cepa IV2571418 - *Escherichia coli* pig**

	Concentración ( $\mu\text{M}$ )	Tilosina	Doxiciclina
N°compuesto	No compuesto	256	16
7	50	8	2
5	50	8	4
10	30	16	2
11	4	4	2
14	4	4	2
15	7	32	4
35	4	8	2

5

**Tabla 13: MIC para cepa IV2570060 - *Escherichia coli* cattle**

	Concentracion ( $\mu\text{M}$ )	Tilosina	Doxiciclina
N°compuesto	No compuesto	>256	1
7	50	4	0,125
5	50	8	0,125
10	30	16	0,125
11	4	4	0,0625
14	4	8	0,0625
15	7	32	0,125
35	4	8	0,0625

10

**Tabla 14: MIC para cepa IV2570533 - *Escherichia coli* cattle**

	Concentracion ( $\mu\text{M}$ )	Tilosina	Doxiciclina
N°compuesto	No compuesto	>256	8
7	12,6	4	2
5	11,55	4	2
10	7,14	8	2
11	0,896	4	1
14	1,396	8	1

	Concentracion ( $\mu\text{M}$ )	Tilosina	Doxiciclina
N° compuesto	No compuesto	>256	8
15	2,828	32	2
35	1,744	4	1

**[0081]** Todos los compuestos del estudio indujeron una disminución significativa de MICs para Tilosina y Doxiciclina en cepas de *E.coli*.

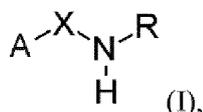
## 5 REFERENCIAS

### [0082]

1. Pradel E y Pages JM. El AcrAB-TolC bomba de eflujo contribuye a la resistencia del multimedicamento en el patógeno noscomial *Enterobacter aerogenes*. J. Antimicrob. Chemother. 2002 agosto; 46, (8):2640-3
2. Chollet R et al. RamA es un activador alterno de la cascada de resistencia multimedicamentosa en *Enterobacter aerogenes*. J. Antimicrob. Chemother. Julio de 2004; 48, (7):2518-23.
3. Chollet R et al. La bomba AcrAB-TolC está implicada en la resistencia del macrolido, pero no en el eflujo telithromycin en *Enterobacter aerogenes* y *Escherichia coli*. J. Antimicrob. Chemother. 2004 Sep; 48, (9):3621-4
4. Mamelli L et al. Predominio de actividad del eflujo en macrolido resistente especies *Campylobacter* de bajo nivel. J. Antimicrob. Chemother. Febrero de 2007; 59, (2):327-8
5. Chevalier J et al. La identificación y la evolución de una bomba de eflujo en cepas clínicas aisladas de *Enterobacter aerogenes* en 1995 y 2003. PloS Un. 2008 Sep 12; 3 (9):e3203.
6. Lorenzi V et al. Geraniol restaura actividades del antibiótico contra resistentes aislados a multimedicamentos de la especie gram-negativa. J. Antimicrob. Chemother. Mayo de 2009; 53, (5):2209-11.
7. Ghisalberti D et al. Chloroquinolines bloquea las bombas de eflujo antibiótico en antibiótico-resistentes *Enterobacter aerogenes* aislados. Int J Antimicrob Agentes. Junio de 2006; 27 (6):565-9.
8. Chevalier J et al. Los inhibidores de eflujo antibiótico en *aerogenes* resistentes *Enterobacter* y cepas *Klebsiella pneumoniae*. J. Antimicrob. Chemother. 2004 marzo; 48, (3): 1043-6.
9. Malléa M et al. Alquiloaminoquinolinas inhiben la bomba de eflujo antibiótico bacteriana en resistentes clínicos aislados al multimedicamento. Biochem J. 2003Dec 15; 376 (el Punto 3):801-5.
10. Lorenzi V, Muselli A, Bernardini AF, Berti L, Pages JM, Amaral L, Bolla JM. Geraniol restaura actividades del antibiótico contra resistentes al multimedicamento de especies Gram-negativa. Antimicrob Agentes Chemother. 2009. 53, 2209-2211.
11. Baucheron S. et al., AcrAB-TolC dirige la resistencia del eflujo-mediado al multimedicamento en la *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. Antimicrob Agentes Chemother. 2004 48, 3729-3735.
12. Dupont M, Pages JM, Lafitte D, Siroy A, Bollet C. Identificación de un OprD homólogo en *Acinetobacter baumannii*. J Proteome R. Noviembre-diciembre de 2005; 4 (6):2386-90.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5

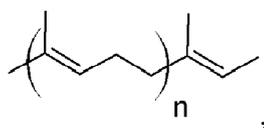
en el que:

10

R representa un grupo alquilo, que es un grupo hidrocarbonado saturado lineal, ramificado o cíclico que comprende de 2 a 20 átomos de carbón, y que puede ser interrumpido o terminado por heteroátomos seleccionados del oxígeno y el azufre, en el que dicho grupo alquilo es interrumpido y/o terminado por al menos un grupo seleccionado de N, NH y NH<sub>2</sub>,

X representa un grupo de metileno o un grupo carbonilo, y

A- representa un grupo de fórmula (II):



15

en el que:

20

n es un número entero de 1 a 2,

para una utilización en el tratamiento de un sujeto para reducir la resistencia al antibiótico antiséptico o restaurar la sensibilidad al antibiótico o antiséptico frente a una cepa bacteriana resistente al antibiótico o antiséptico.

25

2. El compuesto para una utilización de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es utilizado en combinación con un antibiótico o un antiséptico.

30

3. El compuesto para una utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para su utilización en el tratamiento de un sujeto infectado por una cepa bacteriana resistente al antibiótico o una cepa bacteriana resistente al antiséptico.

35

4. El compuesto para una utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el sujeto es un animal.
5. El compuesto para una utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la cepa bacteriana es una cepa bacteriana Gram-negativa.

40

6. El compuesto para una utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde el antibiótico es seleccionado del grupo consistente en antibióticos beta-lactam, macrólidos, ketolidos, monobactámicos, penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, aminósidos, rifamicinas, tetraciclinas, cloramfenicol, clindamicina, lincomicina, ácido fusídico, novobiocina, fosfomicina, sodio fusidato, capreomicina, colistimetato, gramicidina, minociclina, doxiciclina, tigeciclina, bacitracina, quinolonas, fluoroquinolonas, glicopéptidos, vancomicina, sulfamidas y trimetoprima.

45

7. El compuesto para una utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su utilización en un sujeto infectado por cepas bacterianas enteropatógenicas o uropatógenicas.

50

8. El compuesto para una utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el sujeto es infectado por una bacteria seleccionada del grupo que consiste en las especies *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsellia*, *Salmonella*, *Burkholderia*, *Campylobacter* y *Helicobacter*.

9. El compuesto para una utilización de acuerdo con la reivindicación 1, donde R es terminada por al menos un grupo de NH<sub>2</sub>.

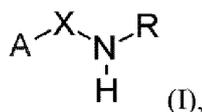
10. El compuesto para una utilización de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R es interrumpida y/o terminada por al menos dos grupos seleccionados de N, NH y NH<sub>2</sub>.

11. El compuesto para una utilización de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, donde n es 1.

12. El compuesto para una utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde este es seleccionado del grupo que consiste en:

3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[bis-(3-amina-propilo)-amino]-propilo}-amida,  
 {3-[4-(3-amina-propilamina)-butilamina]-propilo}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 {3-[Bis-(3-amina-propilo)-amina]-propilo}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 {3-[4-(3-amina-propilamina)-butilamina]-propilo}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 {3-[Bis-(3-amina-propilo)-amino]-propilo}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina, (3,7-Dimetilo-octa-2,6-  
 dienil)-propano-1,3-diamina,  
 {3-[(3-amina-propilo)-metil-amina]-propilo}-((E)-3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 {3-[(3-amina-propilo)-metil-amina]-propilo}-((2E,6E)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 {3-[4-(3-amina-propilo)-piperazina-1-il]-propilo}-((2E,6E)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-propano-1,3-diamina,  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-butano-1,4-diamina,  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-pentano-1,5-diamina,  
 [3-(4-amina-butilamina)-propilo]-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 [3-(3-amina-propilamina)-propilo]-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 [3-(2-Dietilamino-etilamino)-propilo]-3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 (3-Pirrolidina-1-il-propilo)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina, y  
 (3-Morfolino-4-il-propilo)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina.

13. Un compuesto de fórmula (I):

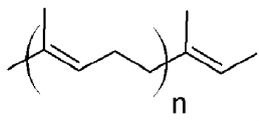


donde:

R representa un grupo alquilo, que es un grupo hidrocarbonado saturado lineal, ramificado o cíclico que comprende de 2 a 20 átomos de carbón, y que puede ser interrumpido o terminado por heteroátomos seleccionados del oxígeno y el azufre, donde dicho grupo alquilo es interrumpido y/o terminado por al menos dos grupos seleccionados de N, NH y NH<sub>2</sub>,

X representa un grupo de metileno o un grupo carbonilo, y

A- representa un grupo de fórmula (II):



donde n es un número entero 1 o 2.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, donde este es seleccionado en el grupo que consiste en:

3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[4-(3-amina-propilo)-piperazina-1-yl]-propilo}-amida,  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico [3-(3-amina-propilamina)-propilo]-amida,  
 [composé 4] 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etil}-amida,  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[bis-(3-amina-propilo)-amina]-propilo}-amida,  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienoico {3-[4-(3-amina-propilamina)-butilamina]-propilo}-amida,  
 {3-[4-(3-amina-propilamina)-butilamina]-propilo}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 {3-[Bis-(3-amina-propilo)-amina]-propilo}-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 {3-[4-(3-amina-propilamina)-butilamina]-propilo}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 {3-[Bis-(3-amina-propilo)-amino]-propilo}-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 {3-[(3-amina-propilo)-metil-amino]-propilo}-((E)-3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 {3-[(3-amina-propilo)-metil-amino]-propilo}-((2E,6E)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 {3-[4-(3-amina-propilo)-piperazina-1-yl]-propilo}-((2E,6E)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,

- 5 [3-(4-amina-butilamina)-propilo]-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 [3-(3-amina-propilamina)-propilo]-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 [3-(2-Dietilamino-etilamino)-propilo]-3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 [2-(2-[2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etilamino]-etilamino)-etil]- (3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 {2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etil}- (3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-amina,  
 [2-(2-[2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etilamino]-etilamino)-etil]- (3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-  
 trienil)-amina, y  
 (2-[2-[2-(2-Amino-etilamino)-etilamino]-etilamino)-etil]- (3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina.

15. Un compuesto donde este es seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 (3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-propano-1,3-diamina,  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-propano-1,3-diamina,  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-butano-1,4-diamina,  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-pentano-1,5-diamina,  
 (3-Pirrolidina-1-il-propilo)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 15 (3-Morfolino-4-il-propilo)-3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico {3-[3-(3-amina-propoxi)-propoxi]-propilo}-amida,  
 {3-[3-(3-Amino-propoxi)-propoxi]-propilo}- (3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-amina,  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico (3-amina-propilo)-amida,  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico (3-Pirrolidina-1-il-propilo)-amida,  
 20 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico (3-Morfolino-4-il-propilo)-amida,  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil)-(3-Pirrolidina-1-il-propilo)-amina,  
 3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienil-(3-Morfolino-4-il-propilo)-amina,  
 3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil-dodecano-1,12-diamina,  
 N,N-Dietilo-N-(3,7,11-Trimetilo-dodeca-2,6,10-trienil)-hexano-1,5-diamina,  
 25 3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico [3-(2-oxo-Pirrolidina-l-il)-propilo]-amida, y  
 1-[3-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienilamino)-propilo]-Pirrolidina-2-ona.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, que se selecciona del grupo que consiste en:

3,7-Dimetilo-octa-2,6-ácido dienóico [3-(2-oxo-Pirrolidina-1-il)-propilo]-amida, y  
 1-[3-(3,7-Dimetilo-octa-2,6-dienilamino)-propilo]-Pirrolidina-2-ona.

- 30 17. Un método para reducir la resistencia al antibiótico o antiséptico o restaurar la sensibilidad al antibiótico o  
 antiséptico frente a una cepa bacteriana resistente al antibiótico o antiséptico en un producto infectado o con  
 probabilidad de ser infectado por dicha cepa, comprendiendo dicho método la puesta en contacto de dicho  
 producto con una cantidad eficaz de al menos un derivado de poliamina isoprenilo tal y como se ha  
 definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

35