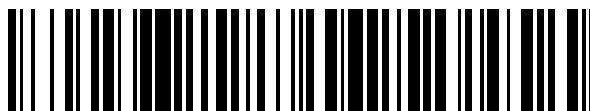


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 434**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

C07D 213/77 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61P 31/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2013** **PCT/PT2013/000068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014** **WO14081324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2013** **E 13811632 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019** **EP 2922541**

54 Título: **Piridilhidrazonas para el tratamiento de tuberculosis y enfermedades relacionadas**

30 Prioridad:

20.11.2012 PT 10665212

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2020

73 Titular/es:

**TECNIMEDE-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL,
S.A. (100.0%)
Rua da Tapada Grande, nº, 2 Abrunheira
2710-089 Sintra, PT**

72 Inventor/es:

**ALMEIDA FERREIRA, ANA LÚCIA;
LOPES, ANA SOFIA;
PARDAL FILIPE, AUGUSTO EUGÉNIO;
CAIXADO, CARLOS;
EUFRÁSIO PEDROSO, PEDRO FILIPE y
DE ALMEIDA PECORELLI, SUSANA MARQUES**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 741 434 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

Piridilhidrazonas para el tratamiento de tuberculosis y enfermedades relacionadas

5 Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que son útiles como agentes farmacéuticos para tratar tuberculosis y enfermedades relacionadas.

10 Antecedentes de la invención

Hay más de 120 miembros del género *Mycobacterium*, que tienen una patogenia, adaptación *in vivo*, virulencia, respuesta a fármacos y características de crecimiento diversas. Las enfermedades micobacterianas están provocadas por organismos del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MtbC) como *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii* y *Mycobacterium microti*. Las micobacterias distintas de MtbC y *Mycobacterium leprae* se conocen como micobacterias no tuberculosas (NTM) y pueden provocar también enfermedades en seres humanos y animales tal como es el caso del complejo de *Mycobacterium avium* (MaC), *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium abscessus*.

La mayoría de las tuberculosis (TB) en seres humanos están provocadas por *Mtb* pero algunos casos se deben a *Mycobacterium bovis*, que es la principal causa de tuberculosis en ganado y muchos otros mamíferos, o *Mycobacterium africanum*.

Las consecuencias de la tuberculosis en todas las sociedades humanas son dramáticas: en todo el mundo, una de cada tres personas está infectada con *Mtb*.

El pulmón es la principal puerta de entrada de *Mtb* en el organismo y, en consecuencia, la TB es principalmente una enfermedad de los pulmones. *Mycobacterium tuberculosis* provoca una infección focal en el sitio en el que se deposita tras la inhalación. Si la infección no puede contenerse a nivel local, se produce diseminación de los bacilos inicialmente por la ruta hematogénica, probablemente dentro de células fagocíticas, hacia diferentes órganos y, finalmente, hasta la pleura contigua. Alcanzan ganglios linfáticos hiliares por medio de la ruta linfática, y desde allí, puede producirse una segunda diseminación sistémica, a través del conducto torácico y la vena cava superior, con el desarrollo de focos locales en los pulmones. También pueden producirse focos extrapulmonares mediante diseminación hematogénica y linfática. La tuberculosis puede progresar a una infección generalizada ("tuberculosis miliar").

Las manifestaciones clínicas de TB dependen de las defensas orgánicas locales en los sitios de multiplicación de los bacilos. La infección de TB primaria se produce comúnmente durante la infancia y la mayoría de las veces no provoca síntomas aparentes y permanece latente durante toda la vida o hasta su reactivación. Ocasionalmente provoca malestar, fiebre de bajo grado, eritema nudoso y conjuntivitis flictenular. En pacientes gravemente inmunodeprimidos puede progresar a una forma diseminada, que algunas veces es mortal. La tuberculosis miliar resulta de la diseminación hematogénica masiva de *Mtb* durante la infección primaria.

El desarrollo de TB clínica se producirá en el 5 %-10 % de las personas infectadas en algún momento en sus vidas. La existencia de TB posprimaria, también conocida como TB secundaria, significa que la infección puede progresar tras el desarrollo de una respuesta inmunitaria específica adecuada. Este episodio de TB puede desarrollarse de dos modos: mediante inhalación de nuevos bacilos o mediante reactivación del foco primario.

Hay factores implicados en el aumento del riesgo de desarrollar TB, de los cuales los más importantes son lo que interfieren directamente con inmunidad del huésped. Enfermedades y estados que debilitan la inmunidad, tales como malnutrición, alcoholismo, consumo de drogas ilícitas, edad avanzada, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), diabetes mellitus, gastrectomía, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica, silicosis, paracoccidioidomicosis, leucemias, tumores sólidos, tratamiento prolongado con corticoesteroides, tratamientos con fármacos inmunosupresores, trasplante de órganos, lupus eritematoso sistémico, tratamiento con anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) y características hereditarias, son factores que facilitan el desarrollo de enfermedad de TB. En los países industrializados, el aumento de las tasas de supervivencia ha dado como resultado mayores poblaciones de ancianos con un aumento del riesgo de reactivación de la infección. La tuberculosis en los ancianos puede deberse también a una infección recién adquirida. La TB congénita se considera un acontecimiento poco común en el espectro completo de presentaciones de TB. Esta infección está provocada por diseminación linfohematógena durante el embarazo a partir de una placenta infectada o aspiración de líquido amniótico contaminado.

Los factores adicionales incluyen la carga bacteriana infectiva, la virulencia de *Mtb* y la susceptibilidad genética del huésped.

La TB pulmonar es la forma más común de enfermedad posprimaria. La evolución natural de las lesiones posprimarias en personas inmunocompetentes puede conducir a diseminación y muerte en aproximadamente el 50 % de los casos, y a cronicidad en de aproximadamente el 25 % al 30 %.

- 5 Tras la penetración en el organismo a través de la vía respiratoria, *Mtb* puede multiplicarse en cualquier órgano durante la infección primaria, antes del desarrollo de la respuesta inmunitaria específica. Después de esto, los bacilos de Koch pueden multiplicarse en cualquier momento en que haya una disminución en la capacidad inmunitaria del huésped para contener los bacilos en sus sitios de implantación. La tuberculosis extrapulmonar puede afectar a cualquier otro órgano del cuerpo, incluyendo ganglios linfáticos, pleura, sistema genitourinario, sistema nervioso central, sistema osteoarticular, aparato digestivo, piel y tejidos blandos y ojo.

- 10 La tuberculosis representa el 2,5 % de la carga de enfermedad global y mantiene el séptimo puesto en la clasificación global de causas de muerte. En 2010, hubo 8,8 millones de nuevos casos de TB, 1,1 millones de muertes por TB entre personas negativas para VIH y 0,35 millones de muertes adicionales por TB asociada a VIH. Sin tratamiento, una persona con TB activa infectará a un promedio de 10 a 15 personas diferentes al año.

- El periodo mínimo de tratamiento para TB activa, sensible a fármacos es de 6 meses, y normalmente usará un régimen de tratamiento de cuatro fármacos denominados fármacos de primera línea: isoniazida (INH), rifampicina (RMP), pirazidamina (PZA) y etambutol (EMB). Sin embargo, cuando se administra en entornos del mundo real, los defectos del régimen resultan evidentes. El tratamiento de TB resistente a fármacos es incluso más prolongado, durando 18-24 meses o más.

- La selección del régimen de fármacos debe realizarse considerando al menos los siguientes factores: localización y gravedad de la enfermedad, resultado de microscopía de frotis de esputo, coinfección por VIH, prevalencia de la resistencia a fármacos en el entorno, disponibilidad de fármacos, coste del tratamiento y la supervisión médica, si el paciente ha recibido previamente cualquier fármaco contra la tuberculosis, el presupuesto del país, la cobertura sanitaria por los servicios de salud pública y las cualificaciones del personal sanitario.

- La infección por virus de la inmunodeficiencia humana ha tenido claramente un profundo efecto sobre la epidemiología de la TB. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana es un factor de riesgo potente para TB y ambas forman una combinación letal, acelerando cada una el progreso de la otra. El VIH no solo aumenta el riesgo de reactivación de *Mtb* latente y el riesgo de progresión rápida de TB poco después de la infección o reinfección por *Mtb*. Aquellos que tienen tuberculosis latente tienen un riesgo del 10 % durante toda la vida de progresar a infección activa, produciéndose la mitad (5 %) en el plazo de 1-2 años tras la infección inicial. En personas coinfectadas con *Mtb* y VIH, sin embargo, el riesgo anual puede exceder el 10 %.

- Los mecanismos de resistencia pueden dividirse en naturales y adquiridos. La resistencia a fármacos natural de *Mtb* es un obstáculo importante para el tratamiento y control de TB. Esta resistencia se ha atribuido tradicionalmente a la envuelta celular de múltiples capas atípica y/o bombas de flujo de salida de múltiples fármacos activas.

- La resistencia a fármacos adquirida está mediada por mutaciones en genes cromosómicos. Hasta la fecha, no se ha encontrado una única mutación pleiotrópica en *Mtb* que provoque un fenotipo multirresistente (MDR). El fenotipo de MDR está provocado por la acumulación secuencial de mutaciones en diferentes genes implicados en la resistencia a fármacos individuales, debido a tratamiento inapropiado o mal cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, es importante observar que algunas cepas resistentes no presentan estas mutaciones clásicas, lo que sugiere la posibilidad de la existencia de otros mecanismos tales como bombas de flujo de salida y alteraciones en la permeabilidad de la pared celular.

- La TB multirresistente (MDR-TB) se define por la resistencia a los dos fármacos más comúnmente usados en el régimen de cuatro fármacos actual (o de primera línea), INH y RMP. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las tasas de MDR-TB en Europa del Este son las más altas, donde la MDR-TB constituye el 20 por ciento de todos los nuevos casos de TB. Durante el final de la década de 1980 y comienzos de la década de 1990, los brotes de MDR-TB en América del Norte y Europa mataron a más del 80 % de los que contrajeron la enfermedad. Hoy en día, la MDR-TB es también bastante común en la India y China, ya que los dos países combinados representan más de la mitad de la carga de MDR-TB global.

- La TB resistente a fármacos es el resultado provocado por el hombre de una terapia contra TB interrumpida, errática o inadecuada, y su propagación está minando los esfuerzos para controlar la TB global epidémica. La tuberculosis multirresistente y ultrarresistente (XDR-TB) se desarrolla cuando el régimen farmacológico contra la TB prolongado, complejo, de décadas de antigüedad se administra inapropiadamente, o cuando las personas con TB dejan de tomar sus medicamentos antes de que la enfermedad se haya erradicado completamente de su organismo. Una vez que se ha desarrollado una cepa resistente a fármacos, puede transmitirse directamente a otros igual que la TB susceptible a fármacos.

- El tratamiento de MDR-TB consiste en los que se denominan fármacos de segunda línea. Estos fármacos se administran cuando fallan los fármacos de primera línea. El tratamiento de MDR-TB se administra comúnmente

durante 2 años o más e implica inyecciones diarias. Muchos fármacos de segunda línea son tóxicos y tienen efectos secundarios graves. Además, el coste de curar la MDR-TB puede ser asombroso, literalmente, miles de veces más caro que el tratamiento habitual en algunas regiones, suponiendo un reto significativo para los gobiernos, los sistemas sanitarios y otros pagadores.

Más recientemente surgieron cepas de *Mtb* ultrarresistentes a fármacos que son los agentes de la tuberculosis ultrarresistente (XDR-TB). Esta forma de la enfermedad se define como TB que ha desarrollado resistencia a al menos RMP e INH, así como a cualquier miembro de la familia de quinolonas y al menos uno de los siguientes fármacos inyectables anti-TB de segunda línea: kanamicina (KAN), capreomicina (CAP) o amikacina (AMIC).

En las últimas décadas, el desarrollo de MDR-TB y XDR-TB, y la presencia de VIH se han combinado aumentando la amenaza global para la salud pública planteada por la TB. Además de aumentar la susceptibilidad individual a TB tras la infección por *Mtb*, una alta carga de casos de TB asociados a VIH también expande las tasas de transmisión de *Mtb* al nivel de la comunidad, amenazando la salud y supervivencia de individuos negativos para VIH también. En varios países, se ha asociado al VIH con brotes epidémicos de TB. Muchos de los brotes notificados implicaban cepas MDR, que responden escasamente a la terapia convencional (la carga creciente de TB).

El régimen prolongado y complejo es engorroso para los pacientes, aun cuando lo tomen bajo la observación directa de un profesional sanitario o miembro de la comunidad, tal como recomienda la OMS. Como resultado, muchos pacientes no completan o no pueden completar su tratamiento, lo que conduce al desarrollo de cepas resistentes a fármacos. Aunque la MDR-TB es un problema provocado por el hombre, la investigación ha mostrado que esas cepas están ahora transmitiéndose de paciente a paciente. Los fármacos de segunda línea son también mucho más tóxicos y considerablemente más caros que el régimen anti-TB de primera línea convencional.

Además, los regímenes de tratamiento de primera línea actuales no son compatibles con determinadas terapias antirretrovirales (ARV) comunes usadas para tratar VIH/SIDA. Para evitar interacciones fármaco-fármaco en pacientes coinfectados, el régimen de tratamiento para una de las enfermedades debe modificarse de manera subóptima. Por tanto, son necesarios nuevos fármacos que sean eficaces en el tratamiento de niños, y la infección de TB latente (una infección asintomática) y sean compatibles con la terapia antirretroviral. Adicionalmente, es necesario que los nuevos regímenes sean asequibles y se manejen fácilmente en el campo.

La introducción de nuevos fármacos, preferiblemente con mecanismos de acción novedosos, que serán activos contra cepas resistentes a fármacos y ultrarresistentes actuales, y que tendrán menos efectos secundarios del fármaco contra TB, permitirá de manera esperanzadora un régimen contra TB más corto para la enfermedad tanto sensible a fármacos como resistente a fármacos (MDR-TB y XDR-TB). El acortamiento del tratamiento a cuatro o dos meses o incluso menos aumentaría las tasas de cura, mejoraría el cumplimiento de los pacientes y disminuiría la probabilidad de desarrollar resistencia a fármacos. Esto supone un reto masivo para el control de estas epidemias gemelas, dado que se estima que un tercio de los 40 millones de personas que conviven con el VIH/SIDA en todo el mundo están coinfectados con TB. La sinergia mortal de estas dos enfermedades exige tratamientos de primera línea que puedan armonizarse completamente.

La TB resistente a fármacos es difícil, complicada y cara de tratar. El tratamiento se basa en fármacos de segunda línea, y se administra comúnmente durante 2 años o más. Incluye inyecciones diarias, y a menudo provoca efectos secundarios graves. De los que se tratan, casi la mitad morirán de todos modos. Lo que es peor, algunas cepas resistentes prácticamente no pueden tratarse con ningún antibiótico existente. La complejidad y el coste prohibitivo del tratamiento contra MDR-TB significan que menos del 3 % de los pacientes con MDR-TB en el mundo reciben el tratamiento apropiado. Sin un tratamiento oral significativamente más sencillo, más rápido, más barato para MDR-TB, muchos países no pueden ampliar el tratamiento para atender a sus poblaciones. Sin nuevos tratamientos sencillos y asequibles para MDR-TB, esto no es posible de manera realista.

La TB ultrarresistente (XDR-TB) está surgiendo como una amenaza incluso más preocupante. Esto hace que el tratamiento contra XDR-TB sea extremadamente complicado, si no imposible, en entornos con recursos limitados. Se estima que el 70 % de los pacientes con XDR-TB mueren en el plazo de un mes desde el diagnóstico. Los datos de vigilancia de resistencia a fármacos más recientes publicados por la OMS estiman que un promedio de aproximadamente el 5 por ciento de los casos de MDR-TB son XDR-TB.

Cuando se desarrolla resistencia a fármacos, los pacientes deben tratarse con una nueva combinación que contiene al menos tres fármacos que nunca habían recibido anteriormente (o que no muestran resistencia cruzada con aquellos de los que se sospecha resistencia). En estas condiciones, el tratamiento es más prolongado, más tóxico, más caro y menos eficaz que regímenes que contienen fármacos de primera línea, y debe observarse directamente.

Puesto que los pacientes con VIH/SIDA tienen una probabilidad mayor de adquirir TB (o bien pulmonar o bien extrapulmonar) u otras infecciones oportunistas por micobacterias, se han diseñado regímenes farmacológicos particulares para tratar la enfermedad de TB activa en ellos.

Además, la gravedad de los efectos adversos de los fármacos antimicobacterianos (debido a las interacciones con

fármacos antirretrovirales) y la mortalidad son mayores entre pacientes positivos para VIH. Aunque, en general, los pacientes positivos para VIH responden bien a un tratamiento de TB de ciclo corto convencional, se ha notificado fracaso terapéutico debido a malabsorción de fármacos antimicobacterianos. Por ejemplo, las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, etc.) tienen interacciones clínicamente relevantes con algunos fármacos usados en la terapia antirretroviral, puesto que inducen el metabolismo de agentes antirretrovirales tales como zidovudina, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos e inhibidores de la proteasa de VIH, cuyas concentraciones pueden descender hasta niveles subterapéuticos. Entonces, se han sugerido regímenes sin rifamicina. Consisten en INH, EMB, PZA y estreptomicina (SM), diariamente durante dos meses, seguido por INH, PZA y SM dos o tres veces a la semana durante siete meses. Sin embargo, también se ha descrito que el uso de RIF a lo largo de todo el tratamiento antituberculosis mejora el desenlace en pacientes con VIH.

La quimiopprofilaxis de TB está indicada para pacientes asintomáticos que tienen una prueba cutánea de tuberculina (TST) positiva pero que no muestran enfermedad activa (infección de TB latente), especialmente cuando corren el riesgo de desarrollar la enfermedad (por ejemplo, pacientes positivos para VIH). La profilaxis se logra lo más frecuentemente mediante la administración de INH solo, a dosis de 300 mg diariamente durante de seis a nueve meses (aunque hay un riesgo de desarrollar resistencia a INH). Cuando se sospecha de resistencia a INH, pueden administrarse otros regímenes que incluyen RIF, PZA o EMB, aunque hay una mayor posibilidad de tener efectos adversos. En la profilaxis de TB, puede administrarse RIF simultáneamente con INH, reduciendo el tratamiento de profilaxis a tres meses.

La mayoría de los fármacos usados en el tratamiento antituberculosis (isoniazida, rifampicina, rifapentina, rifabutina, pirazinamida, etambutol y etionamida) están disponibles en el mercado como comprimidos o cápsulas y pueden tomarse, por tanto, por vía oral. La isoniazida también está disponible como elixir, en gránulos para uso pediátrico y en disolución acuosa para inyección intravenosa o intramuscular. La rifampicina está disponible en polvo para preparar suspensiones para administración oral, y también en disolución acuosa para inyección intravenosa o intramuscular. Las excepciones son los aminoglucósidos (estreptomicina, kanamicina y amikacina) y la capreomicina, que solo están disponibles como disoluciones acuosas para inyección intravenosa o intramuscular. El ácido paraaminosalicílico (PAS) está disponible habitualmente como gránulos para mezclar con alimentos; también pueden encontrarse comprimidos y disoluciones para administración intravenosa. Las fluoroquinolonas están disponibles como comprimidos o como disoluciones acuosas para inyecciones intravenosas.

La isoniazida, rifampicina y pirazinamida también pueden encontrarse en preparaciones de combinación de dosis fija. Cuando están disponibles, se recomienda el uso de preparaciones de combinación. De hecho, al reducir el número de comprimidos que deben tomarse, facilitan la observancia del tratamiento por parte del paciente y la supervisión de la terapia. Lo más importante, esta forma de preparación minimiza la posibilidad de monoterapia y, por tanto, reduce el riesgo de desarrollo de resistencia a fármacos.

La región de marco de infecciones y enfermedades micobacterianas en todo el mundo requiere la investigación sistemática de nuevos fármacos antimicobacterianos. A lo largo de los últimos 40 años, casi no se ha desarrollado ninguna nueva clase de fármacos antituberculosis. De hecho, una vez que los países industrializados estuvieron seguros de lograr el control de la TB, las principales industrias farmacéuticas perdieron interés en el desarrollo de fármacos antimicobacterianos.

La aparición de la pandemia de VIH seguida poco después por el aumento de la tasa de incidencia de MDR-TB y XDR-TB, la prevalencia de enfermedades crónicas, el uso generalizado de tratamientos inmunosupresores, el aumento del trasplante de órganos y el aumento general de la prevalencia de formas graves y moderadamente graves de estados de inmunodeficiencia en la población requieren una inversión urgente en investigación y desarrollo para descubrir nuevos compuestos candidatos para tratar la TB resistente a fármacos, que superen las interacciones fármaco-fármaco complejas entre fármacos antimicobacterianos y antivirales o citotóxicos.

Adicionalmente, estos esfuerzos deben centrarse en el desarrollo de un régimen para TB más corto y más sencillo para que el cumplimiento del tratamiento de TB pueda mejorarse, detener la propagación y permitir la ampliación global del tratamiento de MDR-TB y XDR-TB. Un tratamiento más corto y más sencillo no solo ayudará a curar a los que están atendidos actualmente, sino que también permitirá a los profesionales sanitarios llegar a más personas reduciendo la carga sobre los programas de TB nacionales.

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos es una parte integral de un plan de control de TB completo. Sin nuevos regímenes de tratamiento contra TB mejorados, incluyendo el tratamiento de los que padecen MDR-TB y están coinfectados con VIH/SIDA, la reducción y erradicación final de la enfermedad no pueden lograrse.

Las micobacterias no tuberculosas (NTM) son en su mayor parte organismos ubicuos en el medio ambiente que se encuentran en el suelo y el agua que solo pocas veces provocan enfermedad en seres humanos. Hay numerosas especies de NTM. Aunque se ha mostrado variación regional en el aislamiento de especies, las NTM más frecuentemente aisladas son las del complejo de *Mycobacterium avium* (MaC) (*Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium chelonae*).

Estos organismos tienen similitudes estructurales y bioquímicas significativas con *Mtb*. Debido a que son significativamente menos patógenas que *Mtb*, se consideran patógenos oportunistas. Las NTM son una causa importante de morbilidad, a menudo en forma de enfermedad pulmonar progresiva. Varias especies están asociadas con enfermedades de otros órganos o sistemas (por ejemplo: piel y tejido blando, sistema linfático y aparato digestivo). La enfermedad diseminada debida a NTM está asociada principalmente con SIDA y otras formas de inmunosupresión grave.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana aumenta también el riesgo de enfermedad mediada por NTM. Los pacientes con SIDA requieren nuevas modalidades de tratamiento para abordar la enfermedad por MaC y la prevención, tal como terapia de combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos e inhibidores de la proteasa de VIH, así como profilaxis antimicobacteriana. La mayoría de las NTM excepto *Mycobacterium kansasii* son inherentemente resistentes o parcialmente susceptibles a los fármacos antituberculosos convencionales.

La terapia farmacológica para la enfermedad por MaC implica múltiples fármacos; por tanto, el riesgo de reacciones y/o toxicidades farmacológicas adversas es relativamente alto. Además, el régimen terapéutico óptimo aún no se ha establecido. El régimen inicial recomendado para la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar por MaC fibrocavitaria o nodular/bronquiectásica es un régimen de tres veces a la semana que incluye claritromicina o azitromicina, etambutol y rifampina administrados tres veces a la semana. Los pacientes responden de la mejor manera a los regímenes de tratamiento de MaC la primera vez que se administran; por tanto, es muy importante que los pacientes reciban la terapia de múltiples fármacos recomendada la primera vez que se tratan.

La gestión de MaC resistente a macrólidos implica la toma de decisiones clínicas complejas, elecciones de fármacos y una duración de la terapia prolongada, análoga a la gestión farmacológica de MDR-TB.

Múltiples factores pueden interferir con el tratamiento satisfactorio de la enfermedad pulmonar por MaC, incluyendo el no cumplimiento de la medicación, acontecimientos adversos, terapia previa de enfermedad pulmonar por MaC, falta de respuesta a un régimen de medicamentos o la aparición de cepas de MaC resistentes a macrólidos.

Mycobacterium leprae (*Mlp*) es el agente etiológico de la lepra, una enfermedad micobacteriana crónica caracterizada por la implicación principalmente de la piel así como los nervios periféricos y la mucosa de las vías respiratorias superiores. El organismo no se ha hecho crecer nunca en medios bacteriológicos o cultivo celular, pero se ha hecho crecer en almohadillas plantares de ratón. Los grupos de riesgo son aquellos en contacto estrecho con pacientes con enfermedad no tratada, activa, predominantemente multibacilar y personas que viven en países con enfermedad altamente endémica.

En 2002, Brasil, Madagascar, Mozambique, Tanzania y Nepal tenían el 90 % de los casos. En todo el mundo, 1-2 millones de personas están discapacitadas permanentemente como resultado de la lepra. Sin embargo, las personas que reciben tratamiento con antibióticos o que han completado el tratamiento se consideran libres de infección activa.

No se ha implementado una terapia con múltiples fármacos en muchas zonas endémicas. El daño a los nervios debe reconocerse y gestionarse. La tasa de recaída tras la finalización de la terapia de múltiples fármacos de ciclo corto puede aumentar.

La lepra paucibacilar debe tratarse durante 6-12 meses con dapsona más rifampina. Este régimen debe ir seguido por tratamiento con dapsona como monoterapia durante 3 años en pacientes con lepra tuberculoides o 5 años en pacientes con lepra lepromatosa dimorfa. La lepra multibacilar debe tratarse durante 24 meses con 100 mg/día de dapsona, 50 mg/día de clofazimina y 600 mg de rifampina más 300 mg/mes de clofazimina. Se ha notificado un aumento de la resistencia en pacientes tratados de lepra en el sudeste de Asia. El fármaco para el que se encuentra resistencia lo más frecuentemente es dapsona, a menudo en el contexto de intentos de tratamiento o exposición previos con monoterapia.

Compuestos más eficaces y más seguros deben permitir regímenes de múltiples fármacos más sencillos y más cortos, con un riesgo reducido de interacciones con el tratamiento farmacológico de VIH/SIDA o con fármacos inmunosupresores y citotóxicos. El desarrollo de cepas resistentes a fármacos es un proceso biológico continuo, acelerado por el no cumplimiento de los regímenes disponibles y el aumento de formas moderadamente graves y graves de inmunodepresión en países de ingresos bajos y altos. El tratamiento y la prevención de enfermedades provocadas por microorganismos del género *Mycobacterium* (por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas y *Mycobacterium leprae*) requiere, urgentemente, una inversión en la investigación y desarrollo de nuevos compuestos.

SANDBHOR U ET AL, "Metal complexes of carboxamidrazone analogs as antitubercular agents-1.Synthesis, X-ray crystal-structures, spectroscopic properties and antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv", Journal of Inorganic Biochemistry, Elsevier Inc, US, vol. 90, n.º 3-4, 7 junio 2002 (2002-06-07), páginas 127-136, describe la síntesis, estructuras cristalinas por rayos X y propiedades espectroscópicas de algunos complejos

metálicos de compuestos de carboxamidazona y el ensayo de los compuestos (tanto compuestos complejados con cobre como compuestos no complejados) para la inhibición *in vitro* de *M.tuberculosis* H37Rv, que solo es predictiva de un producto farmacéutico potencial para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa provocada por una cepa sensible de Mtb. No obstante, la actividad mencionada anteriormente no significa que los compuestos ensayados actúen contra otras infecciones micobacterianas tales como, por ejemplo, infecciones provocadas por *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, micobacterias no tuberculosas (NTM) y *Mycobacterium leprae*.

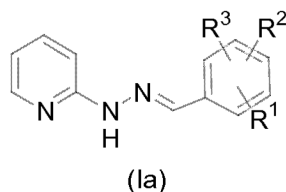
La solicitud de patente internacional WO 2011/047814 desvela un derivado de 2-piridil-hidrazona que está unido a un anillo aromático sustituido o no sustituido mediante metileno para tener actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*. Esta solicitud de patente no desvela un compuesto de acuerdo con la presente invención.

Por tanto, el problema técnico solucionado en la presente invención es proporcionar compuestos farmacéuticos activos adicionales para la prevención y el tratamiento de infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente. Sorprendentemente, los inventores verifican que los compuestos de Fórmula la son eficaces en la prevención y el tratamiento de infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Sumario de la invención

La invención proporciona compuestos farmacéuticos novedosos y composiciones que contienen estos compuestos que se definen mediante la Fórmula la, y sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Los compuestos de la presente invención se representan mediante la siguiente Fórmula la:



en la que R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4), hidroxilo, halógeno, metoxi o ácido metoxiacético;

y sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos

Los compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en:

N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina,

N-piridin-2-il-N'-5-metil-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina y

(E)-4-bromo-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)fenol.

Realizaciones adicionales de la presente invención contemplan sales farmacéuticamente aceptable de compuestos de Fórmula la y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

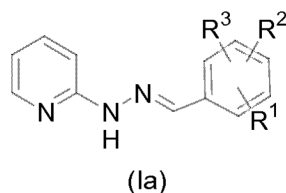
Descripción de las figuras

La figura 1 ilustra los resultados de la inhibición del crecimiento de *Mycobacterium smegmatis* para compuestos ensayados.

La figura 2 ilustra los resultados de la inhibición del crecimiento de *Mycobacterium smegmatis* para compuestos preferidos de la invención.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, se desvela un compuesto representado mediante la siguiente Fórmula la:



en la que R¹, R² y R³ son cada uno independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, halógeno, metoxi o ácido metoxiacético;

En el contexto de la presente invención el término "alquilo (C₁-C₄)" significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo, y el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En otro aspecto, se desvelan compuestos según la Fórmula la seleccionados del grupo que consiste en: N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina, N-piridin-2-il-N'-5-metil-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina y (E)-4-bromo-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)fenol.

En un aspecto adicional, se desvela un compuesto de Fórmula la útil para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano.

En aún otro aspecto, se desvela una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable útil para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano.

En un aspecto adicional, se desvela un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para inhibir la actividad enzimática pantotenato sintetasa.

En un aspecto aún adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para prevenir y/o tratar infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente

La presente invención pretende abarcar todas las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos según la Fórmula la.

Los compuestos según la Fórmula la pueden formar sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo, con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido benzoico, ácido palmítico, ácido dodecanoico y aminoácidos ácidos, tales como ácido glutámico, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de sodio, con aminoácidos, por ejemplo, lisina o arginina. Las sales formadas con compuestos según la Fórmula la, siempre que sean farmacéuticamente aceptables, pueden usarse en la presente invención. Tales sales y solvatos correspondientes se encuentran también dentro del alcance de la presente invención.

Son posibles una variedad de vías de administración de los compuestos y las composiciones de la presente invención incluyendo, pero sin limitarse necesariamente a parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea), oral (por ejemplo, en la dieta o mediante inhalación), tópica, nasal, rectal o por medio de microportadores de liberación lenta, dependiendo de la enfermedad o estado que va a tratarse. Administración oral, parenteral e intravenosa son modos preferidos de administración. La formulación de los compuestos de la presente invención que van a administrarse variará según la vía de administración seleccionada (por ejemplo, disolución, emulsión, gel, aerosol, cápsula). Formas de dosificación adicionales según la presente invención son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones, pomadas, cremas, pastas, geles, tinturas, barras de labios, gotas, jarabes, aerosoles y pulverizaciones.

Una composición apropiada de la presente invención que comprende el compuesto o compuestos de Fórmula la puede prepararse en un vehículo o portador fisiológicamente aceptable y adyuvante y conservantes opcionales. Para disoluciones o emulsiones, los portadores adecuados incluyen, por ejemplo, disoluciones acuosas o alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios tamponados, agua estéril, cremas, pomadas, lociones, aceites, pastas y portadores sólidos. Los vehículos parenterales pueden incluir disolución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, disolución de Ringer con lactato o aceites fijos. Los vehículos intravenosos pueden incluir diversos aditivos, conservantes, o reponedores de fluidos,

nutrientes o electrolitos. (Véase Remington's Pharmaceutical Science, 16ª edición, Mack, Ed. (1980))

Las composiciones preferidas para administración parenteral están en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, dispersiones y composiciones liofilizadas de los compuestos de la invención, preferiblemente en forma de disoluciones, dispersiones, emulsiones o suspensiones acuosas isotónicas. Estas composiciones son preferiblemente estériles, o bien al procesarse en un entorno estéril durante todo su procedimiento de preparación o bien al esterilizarse al final de dicho procedimiento. Además, su fabricación se lleva a cabo habitualmente en condiciones estériles, tal como el llenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes. Estas composiciones pueden estar listas para aplicarse o presentarse en forma sólida (por ejemplo como un producto liofilizado) que requiere reconstitución antes de su aplicación.

Las composiciones parenterales según la presente invención pueden comprender excipientes, por ejemplo vehículos, estabilizantes (agentes reductores, antioxidantes y/o agentes secuestrantes), agentes tamponantes, conservantes, agentes de isotonicidad, emulsionantes, solubilizantes, agentes de aumento de la viscosidad y/o agentes de carga y se preparan mediante procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.

Los ejemplos de vehículos, en el contexto de la presente invención, incluyen agua para inyecciones, vehículos oleosos, polietilenglicol, alcohol bencílico, etanol y glicerol.

Los ejemplos de vehículos oleosos en el contexto de la presente invención incluyen ésteres de ácidos grasos y mezclas de ésteres de ácidos grasos, aceites vegetales, aceites sintéticos y aceites semisintéticos, aceite de almendras, aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de soja.

Los ejemplos de agentes reductores en el contexto de la presente invención incluyen sulfito de sodio, bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio.

Los ejemplos de antioxidantes en el contexto de la presente invención incluyen hidroxianisol butilado, ésteres de ácido gálico y tocoferoles.

Los ejemplos de agentes secuestrantes en el contexto de la presente invención incluyen ácido etilendiaminetetraacético en forma de sal de sodio (EDTA), ácido tartárico, tiourea y monotioglicerol.

Los ejemplos de agentes tamponantes en el contexto de la presente invención incluyen la combinación de fosfato de monosodio con el propio disodio, fosfato de trisodio, urea, borato de sodio y citrato de sodio.

Los ejemplos de conservantes en el contexto de la presente invención incluyen metilparabeno, los cresoles, alcohol bencílico y alcohol fenílico.

Los ejemplos de agentes de isotonicidad en el contexto de la presente invención incluyen ácido bórico, gluconato de calcio, clorobutanol, cloruro de potasio, citrato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, cloruro de sodio y lactato de sodio.

Los ejemplos de emulsionantes en el contexto de la presente invención incluyen lecitinas, monoglicéridos, polímeros de polietileno y polímeros de polipropileno.

Los ejemplos de solubilizantes en el contexto de la presente invención incluyen etanol, polipropilenglicol, N,N-dimetilacetamida o ésteres de polioxietilensorbitano.

Los ejemplos de agentes de aumento de la viscosidad en el contexto de la presente invención incluyen carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona o gelatinas.

Los ejemplos de agentes de carga en el contexto de la presente invención incluyen manitol, lactosa, sacarosa, trehalosa, sorbitol, glucosa, rafinosa, arginina, glicina, histidina, dextrano o polietilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas orales en forma oral sólida (comprimidos, cápsulas blandas, cápsulas duras o cualquiera otra) según la presente invención comprenden excipientes, siempre que sean compatibles con el principio activo de la composición, incluyendo, pero sin limitación, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos, deslizantes, lubricantes, antioxidantes o secuestrantes de radicales libres, componentes de recubrimiento, opacificantes o plastificantes.

Las cápsulas blandas en el contexto de la presente invención consisten en gelatina o cualquier otra sustancia adecuada que contenga los compuestos de la invención disueltos, emulsionados o suspendidos en un vehículo de cápsula blanda adecuado y opcionalmente excipientes tales como estabilizantes (agentes reductores, antioxidantes y/o agentes secuestrantes, como se han definido anteriormente), solubilizantes (como se han definido

anteriormente) o plastificantes. Las cápsulas duras en el contexto de la presente invención, además de los compuestos de la invención, también pueden contener opcionalmente excipientes tales como cargas o deslizantes.

Los ejemplos de diluyentes en el contexto de la presente invención incluyen preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, lactosa dihidratada, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y manitol.

Los ejemplos de aglutinantes en el contexto de la presente invención incluyen carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, una pasta de almidón, almidón pregelatinizado y sacarosa.

Los ejemplos no limitativos de disgregantes en el contexto de la presente invención incluyen carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, povidona, poloxámero, almidón, laurilsulfato de sodio, almidón, glicolato sódico de almidón pregelatinizado, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Los ejemplos de tensioactivos en el contexto de la presente invención incluyen poloxámero y laurilsulfato de sodio.

Los ejemplos de deslizantes en el contexto de la presente invención incluyen silicato de calcio, almidón, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y silicato de aluminio y sodio.

Los ejemplos de lubricantes en el contexto de la presente invención incluyen estearilfumarato de sodio, laurilsulfato de sodio, talco, ácido silícico, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol, o derivados del mismo.

Los ejemplos de antioxidantes y eliminadores de radicales libres en el contexto de la presente invención incluyen butilhidroxiltolueno, butilhidroxilanisol, ácido cítrico y sales de citrato, sales de ascorbato y ascorbato, alfa-tocoferol, acetato de sodio, sulfito de sodio y compuesto con función tiol orgánica.

Los ejemplos de componentes de recubrimiento en el contexto de la presente invención incluyen disoluciones concentradas de azúcar, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, dióxido de titanio, disoluciones de recubrimiento en disolventes mixtos u orgánicos adecuados, ftalatos de celulosa (ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa).

Los ejemplos de plastificantes en el contexto de la presente invención incluyen glicerol y sorbitol.

Los ejemplos de vehículos de cápsula blanda en el contexto de la presente invención incluyen aceites grasos, aceite de parafina, polietilenglicoles líquidos o ésteres de etileno/propilenglicol de ácidos grasos.

Los supositorios según la presente invención comprenden un compuesto de la presente invención mezclado con una base de supositorio y opcionalmente excipientes adicionales.

Los ejemplos no limitativos de bases de supositorio en el contexto de la presente invención incluyen triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcoholes superiores (alcoholes con al menos ocho átomos de carbono).

El término "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente invención incluye cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico, agente isotónico y de retardo de la absorción, y similar que sea compatible con la actividad de los compuestos y sea fisiológicamente aceptable para el sujeto.

"Cantidad eficaz" como se usa en la presente invención incluye la cantidad del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, éster o solvato del mismo que permite realizar su función prevista, es decir, prevención de la aparición o tratamiento de tuberculosis o enfermedades relacionadas tales como las provocadas por infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia activa de la presente invención puede administrarse mediante una vía apropiada en una única dosis o múltiples dosis.

La cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de varios factores, incluyendo actividad biológica, modo de administración, frecuencia de tratamiento, tipo de tratamiento simultáneo, si lo hay, edad, peso corporal, sexo, salud general, gravedad del estado que va a tratarse, así como propiedades farmacocinéticas apropiadas. Un experto en la materia puede determinar la dosificación apropiada basándose en los factores anteriores.

Los compuestos de la invención pueden administrarse inicialmente en una dosificación adecuada que puede

ajustarse según se requiera, dependiendo de la respuesta clínica. En general, pueden obtenerse resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a un ser humano a una dosificación diaria de entre 0,01 mg y 5000 mg (medida como forma sólida). Una dosis preferida oscila entre 0,01-750 mg/kg, más preferiblemente entre 0,05-150 mg/kg.

5 El compuesto puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos una vez al día o en diferentes momentos a lo largo del día, de manera profiláctica o terapéutica, preferiblemente en una cantidad eficaz contra tuberculosis o enfermedades relacionadas, a un mamífero, por ejemplo un ser humano, que requiere tal tratamiento. En el caso de un individuo que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, la dosis
10 diaria de la mezcla administrada es de desde aproximadamente 0,01 g hasta aproximadamente 50 g, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 g hasta aproximadamente 10 g, de un compuesto de Fórmula Ia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 95 % de una mezcla de un compuesto de Fórmula Ia.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, si se desea, pueden formularse para proporcionar una liberación inmediata o modificada del principio activo tras su administración al paciente.

20 Las formas de administración de dosis unitaria según la presente invención comprenden desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 90 % del compuesto de Fórmula Ia, y formas que son un tipo de dosis no unitaria desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 20 % del compuesto mencionado. Formas de dosis unitaria según la presente invención se refieren a, por ejemplo, comprimidos recubiertos y no recubiertos, microcápsulas, cápsulas duras y blandas, gránulos, dosis en polvo, ampollas, viales y supositorios.

25 Se desvela en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula Ia o una sal, éster o solvato farmacéutica aceptable del mismo, como tal, o en forma de una formulación farmacéutica con al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento terapéutico y también profiláctico de la tuberculosis.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para la prevención y el tratamiento de infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae*, y *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente. Las enfermedades micobacterianas están provocadas por organismos del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MtbC) como *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii* y *Mycobacterium microti*. Las micobacterias distintas de MtbC y *Mycobacterium leprae* se conocen como micobacterias no tuberculosas (NTM) y pueden provocar también enfermedades en seres
35 humanos y animales como es el caso del complejo de *Mycobacterium avium* (MaC), *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium avium*.

40 Como se ha mencionado anteriormente, la TB multiresistente (MDR-TB) se define por la resistencia a los dos fármacos más comúnmente usados en el régimen de cuatro fármacos actual (o de primera línea), INH y RMP. La TB resistente a fármacos es el resultado provocado por el hombre de una terapia contra TB interrumpida, errática o inadecuada, y su propagación está minando los esfuerzos para controlar la TB global epidémica. La tuberculosis multiresistente (MDR-TB) y ultrarresistente (XDR-TB) se desarrollan cuando el régimen farmacológico contra la TB
45 prolongado, complejo, de décadas de antigüedad se administra inapropiadamente, o cuando las personas con TB dejan de tomar sus medicamentos antes de que la enfermedad se haya erradicado completamente de su organismo. La XDR-TB se define como TB que es resistente a cualquier fluoroquinolona, y al menos uno de los tres fármacos de segunda línea inyectables (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de INH y RMP.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de todas las formas de tuberculosis tales como enfermedad de tuberculosis primaria, enfermedad de tuberculosis pleuropulmonar posprimaria, enfermedad de tuberculosis extrapulmonar posprimaria que implica al menos un órgano o sistema tal como, pero sin restringirse a, ganglios linfáticos, riñón, sistema nervioso central, sistemas osteoarticulares, tubo del aparato digestivo, ojo, piel y tejidos blandos o sistema urogenital, tuberculosis diseminada y tuberculosis reactivada.

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de todas las formas de tuberculosis en adultos, niños y pacientes ancianos, con o sin estados de inmunodepresión tales como, pero sin restringirse a, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, malnutrición, alcoholismo, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), silicosis, paracoccidioidomicosis, leucemias, tumores sólidos, tratamientos con fármacos inmunosupresores y enfermedades o síndromes hereditarios.
60

Las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de enfermedades provocadas por micobacterias no tuberculosas que incluían al menos un órgano o sistema tal como, pero sin restringirse a, pulmones y árbol endobronquial, ganglios linfáticos, riñón, sistema nervioso central, sistema osteoarticular, aparato digestivo, ojo, piel y tejidos blandos, sistema urogenital, formas diseminadas y reactivadas de la enfermedad.
65

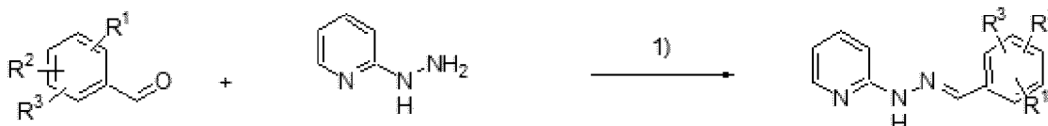
Las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de enfermedades provocadas por micobacterias no tuberculosas en adultos, niños y pacientes ancianos, con o sin estados de inmunodepresión tales como, pero sin restringirse a, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, malnutrición, alcoholismo, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), leucemias, tumores sólidos, tratamientos con fármacos inmunosupresores y enfermedades o síndromes hereditarios.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de enfermedades provocadas por *Mycobacterium leprae* que incluían al menos un órgano o sistema tal como, pero sin restringirse a, piel y tejidos blandos, sistema urogenital y sistema nervioso central, formas diseminadas y reactivadas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de enfermedades provocadas por *Mycobacterium leprae* en adultos, niños y pacientes ancianos, con o sin estados de inmunodepresión tales como, pero sin restringirse a, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, malnutrición, alcoholismo, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), leucemias, tumores sólidos, tratamientos con fármacos inmunosupresores y enfermedades o síndromes hereditarios.

Obtención de los compuestos de la presente invención

Todos los compuestos están disponibles en Chembridge Corporation (www.chembridge.com), sin embargo, el experto puede obtenerlos fácilmente aplicando diversos métodos de síntesis descritos en la bibliografía:



Método 1) para obtener compuestos de Fórmula (Ia)

La reacción de 2-cloropiridina con hidrazina hidratada a una temperatura de reflujo da como resultado la formación de 2-hidrazinopiridina. La condensación adicional con diferentes aldehídos (por ejemplo, en etanol a una temperatura de reflujo) da la correspondiente hidrazona. El método de síntesis se describe en: Chaur, Manuel N. et al.; *Chemistry - A European Journal*; vol. 17; n.º 1; (2011); pág. 248-258

Padalkar, Vikas S. Et al.; *Synthetic Communications*; vol. 41; n.º 6; (2011); pág. 925-938

Fargher; Furness; *Journal of the Chemical Society*; vol. 107; (1915); pág. 695

Obtención de las composiciones farmacéuticas de la presente invención

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución, emulsificación o liofilización convencionales. Opcionalmente, la fabricación de las composiciones según la presente invención incluye más etapas tales como encapsulación en liposomas.

En particular, puede producirse un comprimido mediante compresión y moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Pueden prepararse comprimidos sometidos a compresión mediante compresión en una máquina adecuada del compuesto activo de la presente invención en una forma de flujo libre, por ejemplo, un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con componentes tales como aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes tensioactivos o de dispersión. Pueden producirse comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto activo en polvo con cualquier portador adecuado.

En particular, puede producirse un jarabe o una suspensión añadiendo el compuesto activo de la presente invención a una disolución concentrada, acuosa de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, a la que puede añadirse cualquier componente auxiliar. Tales componentes auxiliares pueden incluir saborizantes, un agente para retardar la cristalización del azúcar o un agente para aumentar la solubilidad de cualquier otro componente, por ejemplo, como un alcohol polihidroxilado, por ejemplo, glicerol o sorbitol.

Pueden producirse formulaciones para administración rectal con un portador convencional, por ejemplo, manteca de cacao o Witepsol S55 (marca comercial registrada). Pueden encontrarse detalles específicos para aspectos particulares de procesos convencionales de desarrollo galénico en el documento de Swarbrick y Boylan "Encyclopedia of pharmaceutical technology" (1988-2001 NY, publicado por M. Dekker).

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden producirse en liposomas o microesferas (o micropartículas), comprendiendo esencialmente tales métodos disolver los compuestos de la presente invención en una disolución acuosa, añadir los fosfolípidos y lípidos apropiados, junto con tensioactivos si se requiere, y dializar o sonicar el material, según sea necesario. Las técnicas de encapsulación en liposomas se detallan en el libro de Claudio Nastruzzi "Lipospheres in drug targets and delivery: approaches, methods, and applications" (Boca Raton 2005, publicado por CRC Press) y en "Lipospheres in drug targets and delivery: approaches, methods, and applications" de Lasic y Papahadjopoulos (1998 Ámsterdam, NY, publicado por Elsevier).

Desarrollo y validación de una plataforma de examen de alto rendimiento (HTS)

Con respecto a la fase experimental, la presente invención incluía el desarrollo y la validación de una plataforma de examen de alto rendimiento (HTS) que implica la selección como diana de pantotenato sintetasa, una enzima esencial para las rutas metabólicas de *Mycobacterium tuberculosis*, usando moléculas pequeñas como posibles inhibidores de esta enzima.

La plataforma de HTS se desarrolló, validó y usó para examinar 50.000 compuestos que se obtuvieron a partir de una biblioteca química diversa suministrada por un proveedor denominado Chembridge. La plataforma de HTS consiste en una cepa de levadura modificada genéticamente para expresar el gen de pantotenato sintetasa (PanC) de *Mycobacterium tuberculosis* en lugar de la Pan6 habitual de la levadura silvestre. Adicionalmente, esta cepa de levadura con PanC es completamente dependiente de la actividad de la pantotenato sintetasa expresada para sobrevivir.

La validación de la plataforma demostró que (en condiciones normales):

- levadura silvestre (control) - muestra crecimiento normal;
- levadura sin Pan6-muestra crecimiento reducido;
- levadura sin Pan6 y complementada con PanC-muestra crecimiento normal (similar al control);
- levadura sin Pan6 y complementada con Pan6-muestra crecimiento normal (similar al control, lo que demuestra que la intervención genética no compromete los procesos metabólicos de la levadura);

Por tanto, un posible inhibidor de la enzima pantotenato sintetasa daría como resultado un crecimiento reducido de la cepa de levadura con PanC.

Al final de esta fase, los resultados obtenidos permitieron la clasificación de una gama de compuestos que incluía el inhibidor más potente del crecimiento de la levadura que portaba la diana, pantotenato sintetasa de *Mycobacterium tuberculosis*.

Basándose en los datos obtenidos en el ensayo de examen, se estableció una gama de compuestos y se seleccionaron los compuestos superiores basándose en un enfoque de ajuste de curvas que permitió la determinación de las concentraciones inhibidoras (CI₅₀ y CI₉₀) para cada compuesto examinado. Para cada compuesto, se creó una curva de concentración-respuesta usando un ajuste logístico de cuatro parámetros (disponible en el software de ajuste de curvas, software de ajuste de curvas IBDS XLfit™) que permitió el cálculo de los valores de CI₅₀ y CI₉₀ para cada compuesto.

Adicionalmente, se desarrolló un ensayo *in vitro* usando *Mycobacterium smegmatis* (como sustituto para la actividad anti-*Mycobacterium tuberculosis*), implementado y usado para examinar los compuestos de interés en un ensayo experimental. Es importante mencionar que *Mycobacterium smegmatis* se considera que es una herramienta valiosa para el examen de compuestos potencialmente activos contra *Mycobacterium tuberculosis*, no solo debido a su perfil no patógeno sino también debido a la homología génica conocida entre las dos especies de micobacterias (Andries K *et al.*, A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. Science. 2005; 307:223-227; Chaturvedi V *et al.*, Evaluation of *Mycobacterium smegmatis* as a possible surrogate screen for selecting molecules active against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Gen Appl Microbiol. 2007; 53:333-337; Cho Y, Iorger TR y Sacchetti. Discovery of Novel Nitrobenzothiazole Inhibitors for *Mycobacterium tuberculosis* ATP phosphoribosyl Transferase (HisG) through virtual screening. J Med Chem. 2008; 51:5984-5992).

El ensayo experimental con *M. smegmatis* implica la incubación de los artículos de ensayo y los artículos de control *M. smegmatis* en 5 concentraciones (1,24, 3,7, 11, 33 y 100 µM) durante 96 horas. En cuanto a los artículos de control, en este ensayo se usa un control de blanco que presentará un crecimiento máximo y un control positivo que presentará un control inhibido. El crecimiento de los microorganismos se evalúa mediante la medición de la turbidez de la suspensión: la comparación entre la turbidez del control negativo y la del compuesto o control positivo permitió la evaluación de la inhibición del crecimiento debido a la presencia del compuesto. El compuesto de control positivo usado fue rifampicina que se determinó que era el más eficaz contra esta cepa de *Mycobacterium smegmatis*. Adicionalmente, es importante observar que la rifampicina es un fármaco de tratamiento de primera línea usado

contra *Mycobacterium tuberculosis* en la práctica clínica.

Tras obtener los datos de concentración-respuesta para cada uno de los compuestos ensayados en este ensayo de examen de *M. smegmatis*, un enfoque de ajuste de curvas, basado en un ajuste de curvas de cuatro parámetros, permitió la determinación de los valores de concentraciones inhibitoras tales como la CI_{50} que representa la concentración requerida para inhibir el 50 % del crecimiento de *Mycobacterium smegmatis*. Este ensayo tenía el objetivo de confirmar la actividad inhibitora superior de los compuestos de la presente invención con respecto a los conocidos de la técnica anterior, tales como rifampicina.

Los resultados obtenidos a través de estos ensayos demuestran que el siguiente compuesto: 3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehído (2-piridinil)hidrazina, (es decir, N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina o compuesto 42) muestra una actividad inhibitora superior contra *Mycobacterium smegmatis* que el compuesto de la técnica anterior rifampicina.

Además y con el fin de definir análogos del compuesto N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina (compuesto 42) con la actividad farmacológica deseada, se llevaron a cabo métodos de búsqueda de huellas y farmacóforos usando motores de búsqueda basados en navegador. En el caso del método de búsqueda de huellas, se usaron fragmentos subestructurales bidimensionales de N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina (compuesto 42) para la búsqueda en bases de datos en línea de otras moléculas que compartan las mismas subestructuras bidimensionales y por tanto calcular la similitud de ambas moléculas en función del número de fragmentos que tienen en común. Para la búsqueda de farmacóforos, se usó el compuesto N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina (compuesto 42) como modelo de farmacóforo, incluyendo el patrón farmacofórico correspondiente que implica su conjunto de características estéricas y electrostáticas, y se realizaron búsquedas en bases de datos en línea con conformaciones calculadas previamente para encontrar análogos. Para ambas metodologías, solo se eligieron los análogos con una similitud superior al 90 % y se ensayaron en la misma prueba de *Mycobacterium smegmatis* descrita anteriormente.

Los resultados obtenidos a partir de este ensayo identifican compuestos adicionales que se encuentran bajo la Fórmula la que llevan la actividad farmacológica deseada. Estos compuestos son en particular: N-piridin-2-il-N'-5-metil-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina y (E)-4-bromo-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)fenol.

Ejemplos

La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplo 1: Identificación de compuestos con actividad inhibitora de pantotenato sintetasa

La etapa de examen en la plataforma de HTS consistía en la incubación de los compuestos de la biblioteca (50.000 entidades químicas diversas y disponibles públicamente) con la levadura complementada con PanC y la comparación de su crecimiento al final de 72 horas con el crecimiento observado en la levadura de control. Esto se realizó de una manera de alto rendimiento usando procedimientos robotizados y placas de 96 pocillos para la incubación de la levadura y el compuesto. La etapa de examen implicaba el uso de 5 concentraciones de cada compuesto (0,5, 1, 5, 10 y 20 μ M). La comparación del crecimiento observado para la levadura de control con el crecimiento observado para cada compuesto examinado permitió la determinación del porcentaje de inhibición del crecimiento para cada concentración ensayada. Al final de esta fase, los resultados obtenidos permitieron la clasificación de una gama de compuestos que incluía los inhibidores más potentes del crecimiento de la levadura que portaba la diana, pantotenato sintetasa de *Mycobacterium tuberculosis*.

A partir de esta gama de compuestos, se seleccionaron los compuestos superiores basándose en un enfoque de ajuste de curvas que permitió la determinación de las concentraciones inhibitoras (CI_{50} y CI_{90}) para cada compuesto examinado.

Para cada compuesto, se creó una curva de concentración-respuesta usando un ajuste logístico de cuatro parámetros (disponible en el software de ajuste de curvas, software de ajuste de curvas IBDS XLfit™) que permitió el cálculo de los valores de CI_{50} y CI_{90} para cada compuesto. Se determinó la calidad de ajuste de cada curva mediante el cálculo de los valores de calidad de ajuste de curvas (r^2).

Ejemplo 2: Ensayo *in vitro* con *Mycobacterium smegmatis* para examinar compuestos con actividad anti-*Mycobacterium tuberculosis*

Se incubó cada uno de los compuestos ensayados y el control positivo con *M. smegmatis* en 5 concentraciones (100, 33, 11, 3,7 y 1,24 μ M) durante 96 horas. Se realizó la incubación de *M. smegmatis* en modo de suspensión, sin agitación, en medio Middlebrook 7H9 complementado con ADC, a 37 °C. Se evaluó el crecimiento de los microorganismos mediante la medición de la turbidez de la suspensión: la comparación entre la turbidez del control negativo y la del compuesto o control positivo permitió la evaluación de la inhibición del crecimiento debido a la

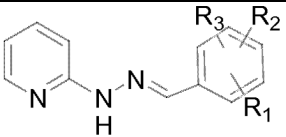
presencia del compuesto. El compuesto de control positivo usado fue rifampicina que se determinó que era el más eficaz contra esta cepa de *Mycobacterium smegmatis*. Adicionalmente, es importante observar que la rifampicina es un fármaco de tratamiento de primera línea usado contra *Mycobacterium tuberculosis* en la práctica clínica.

- 5 Basándose en los resultados, que se muestran en las Figuras 1 y 2, puede observarse que había un compuesto, N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina, denominado compuesto 42, que presentaba un perfil inhibidor del crecimiento de *Mycobacterium smegmatis* similar al mostrado por el control activo, RMP.

Ejemplo 3: Obtención de análogos del compuesto más eficaz

10 Se obtuvieron una serie de análogos del compuesto N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina (compuesto 42), a través de métodos de búsqueda de huellas y farmacóforos y solo se eligieron los análogos con una similitud superior al 90 % y se ensayaron en la misma prueba de *Mycobacterium smegmatis* descrita anteriormente. La siguiente tabla comprende algunos ejemplos de compuestos representativos de toda la serie:

Tabla 1 - Ejemplo de compuestos de Fórmula Ia

	 (Ia)		
Compuesto n.º	R ¹	R ²	R ³
42	-(2)-OH	-(3)-Br	-(5)-Br
61	-(2)-OH	H	-(5)-CH ₃
70	-(2)-OH	H	-(5)-Br

Compuesto n.º 42: N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina

20 Compuesto n.º 61: N-piridin-2-il-N'-5-metil-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina.

Compuesto n.º 70: (E)-4-bromo-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)fenol

La Tabla 2 y la Figura 2 muestran los resultados de la inhibición del crecimiento para algunos compuestos específicos representativos de la Fórmula Ia.

Tabla 2 - Resultados de la inhibición del crecimiento de *Mycobacterium smegmatis*

Concentración (µM)	% de crecimiento celular a las 96 horas				
	Rifampicina	Compuesto 61	Compuesto 42	Compuesto 70	
100,00	22,26 %	24,45 %	31,91 %	38,9 %	
33,33	58,04 %	20,08 %	41,52 %	44,2 %	
11,11	90,62 %	83,84 %	98,17 %	80,0 %	
3,70	81,40 %	69,76 %	104,48 %	96,6 %	
1,23	82,55 %	75,35 %	110,06 %	95,9 %	

Ejemplo 4: Medición del valor de CI₅₀

El efecto inhibidor de un compuesto puede describirse mediante un valor de CI₅₀, que es la concentración de inhibidor a la que se produce la mitad (50 %) de la inhibición de la inhibición máxima (100 %). Se determinaron los valores de CI₅₀ midiendo el grado de inhibición a lo largo de un intervalo de concentraciones de los compuestos de interés, preferiblemente un intervalo en el que el grado de inhibición varió desde ausencia de inhibición (0 %) hasta inhibición completa (100 %). El valor de CI₅₀ puede estimarse a partir de un gráfico del % de inhibición frente a una concentración de inhibidor, o puede calcularse usando programas de ajuste de datos, tales como IDBS XLfit™.

Basándose en los datos obtenidos en el ensayo de examen de *M. smegmatis*, un enfoque de ajuste de curvas permitió la determinación de los valores de concentraciones inhibitoras tales como la CI₅₀ que representa la concentración requerida para inhibir el 50 % del crecimiento de *Mycobacterium smegmatis*. Cuanto menor es la CI₅₀ mayor es la potencia de los compuestos para inhibir *M. smegmatis*. Los valores de CI₅₀ obtenidos para compuestos específicos según la Fórmula Ia se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3 - Valores de CI₅₀

Compuesto	CI ₅₀ (µM)
Rifampicina	24,82
Compuesto 61	13,54

(continuación)

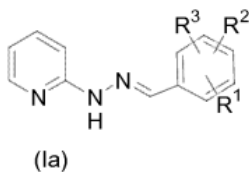
Compuesto	CI ₅₀ (μM)
Compuesto 42	15,18
Compuesto 70	13,87

Estos resultados mostraron que los compuestos representativos de la presente invención (compuesto n.º 42 y sus análogos, compuestos n.º 61 y 70) presentaban mejores valores de CI₅₀ que RMO, lo que se traduce en más potencia para la inhibición de *Mycobacterium smegmatis*.

Tal como demuestran los resultados, sorprendentemente, los compuestos representativos de la presente invención presentan mejores valores de CI₅₀ y más potencia que el control activo, RMP, confirmando de ese modo su superioridad en cuanto a la inhibición de *Mycobacterium smegmatis*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (Ia)



para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente

en la que

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, halógeno, metoxi o ácido metoxiacético;

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo.

2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en N-piridin-2-il-N'-3,5-dibromo-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina, N-piridin-2-il-N'-5-metil-2-hidroxifenilmetilen-hidrazina y (E)-4-bromo-2-((2-(piridin-2-il)hidrazono)metil)fenol, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato de los mismos.

3. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato.

4. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM), *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, caracterizada por que comprende al menos un compuesto de Fórmula (Ia) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que las infecciones micobacterianas provocadas por *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad de tuberculosis primaria, enfermedad de tuberculosis pleuropulmonar posprimaria, enfermedad de tuberculosis extrapulmonar posprimaria que implica al menos un órgano o sistema de un mamífero.

6. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en la que las infecciones micobacterianas provocadas por *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente incluyen infección provocada por organismos del grupo seleccionado de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii* y *Mycobacterium microti*.

7. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que las infecciones micobacterianas provocadas por micobacterias no tuberculosas (NTM) incluyen infección provocada por organismos del grupo seleccionado del complejo de *Mycobacterium avium* (MaC), *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium avium*.

8. Una composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que los grupos de tratamiento son niños o pacientes ancianos.

9. Una composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que el grupo de tratamiento son pacientes con cualquier estado de inmunosupresión.

10. Una composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 4 a 9, en la que la composición está en forma de un comprimido, comprimido recubierto, microcápsula, cápsula blanda, cápsula dura, gránulo, supositorio, polvo, disolución, suspensión, aerosol, jarabe, gotas, crema, pasta, gel, pomada, tintura, barras de labios y/o pulverización.

11. Una composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en la que el tratamiento comprende administrar la composición farmacéutica a un mamífero a una dosificación diaria de entre 0,01 mg/kg de peso corporal y 5000 mg/kg de peso corporal.

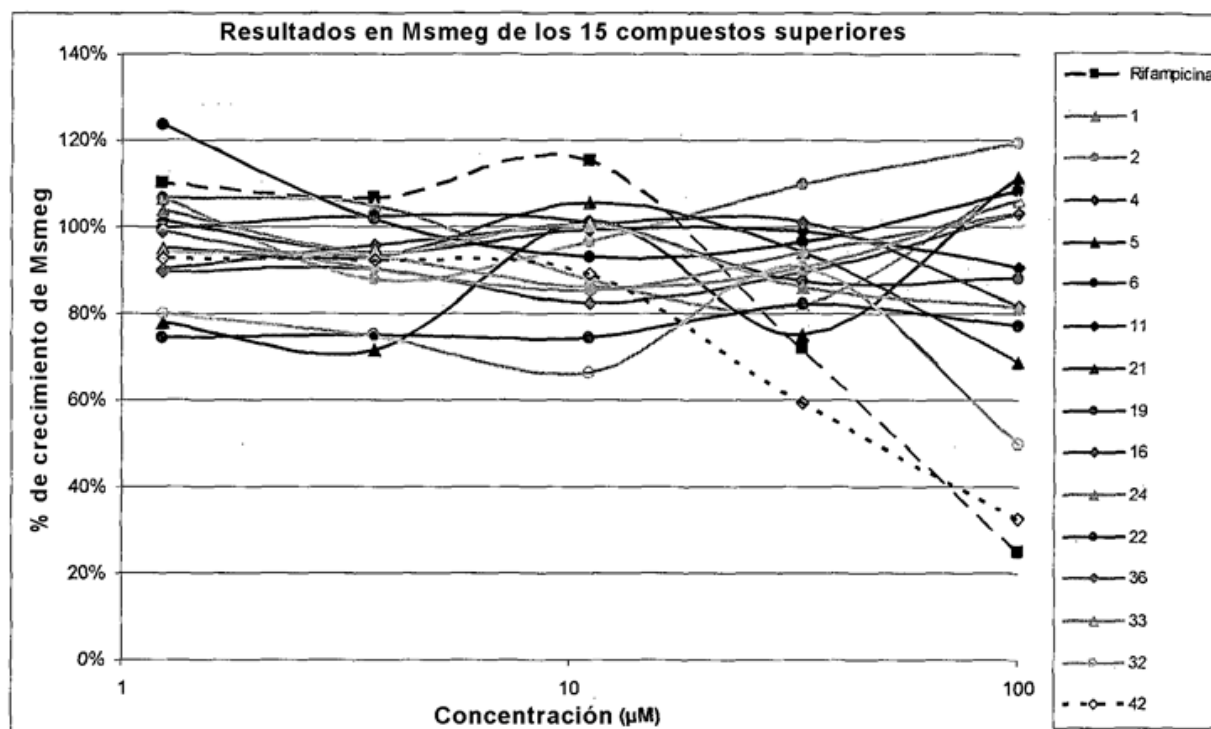


Fig.1

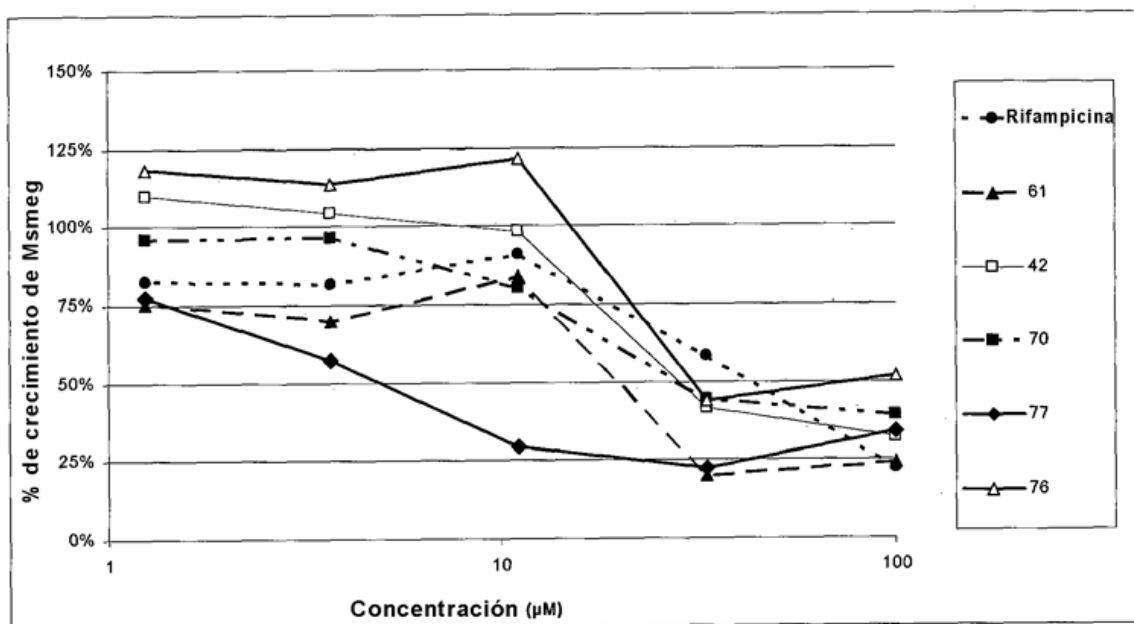


Fig.2