

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 598**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/067** (2006.01)

**A61K 31/4409** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A61P 31/06** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2009 E 09817906 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2345660**

54 Título: **Agente anti-XDR-TB, agente anti-MDR-TB y agente antituberculoso combinado**

30 Prioridad:

**02.10.2008 JP 2008257664**

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

**27.01.2016**

73 Titular/es:

**MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH  
FOUNDATION (50.0%)**

**3-14-23, Kamiosaki, Shinagawa-ku**

**Tokyo 141-0021, JP y**

**INFECTIOUS DISEASE RESEARCH INSTITUTE  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, YOSHIAKI;**

**IGARASHI, MASAYUKI y**

**OKADA, MASAJI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 557 598 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**

Agente anti-XDR-TB, agente anti-MDR-TB y agente antituberculoso combinado

**5 Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un fármaco anti-XDR-TB efectivo frente a bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos (XDR-TB), con un fármaco anti-MDR-TB efectivo frente a bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos (MDR-TB) y con un fármaco antituberculoso de combinación efectivo frente a bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos.

**Técnica anterior**

Entre las infecciones que se producen a nivel mundial, se sabe que la tuberculosis es una enfermedad por la que murió el mayor número de personas como una infección simple. Las bacterias de la tuberculosis son propensas a ser resistentes debido a tratamientos incorrectos, tales como la retirada del fármaco antes de la curación. Por ejemplo, se conocen bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos (MDR-TB).

Las bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos son bacterias resistentes a potentes fármacos de primera línea basados en la hidrazida del ácido isonicotínico (INH) y en la rifampicina (RFP).

En los últimos años, se han detectado bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos (XDR-TB) entre dichas bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos, las cuales provocan serios problemas. Las bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos son resistentes no sólo a los fármacos de primera línea, sino también a los fármacos de segunda línea basados en fluoroquinona y a al menos una de amikacina, capreomicina y kanamicina (véanse, por ejemplo las LNP 1 y 2). Además, se detectan bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos en pacientes tuberculosos en Japón, y es problemático el hecho de que dichos pacientes se ven forzados al aislamiento (véase, por ejemplo, la LNP 3).

Hasta ahora, no se han desarrollado aún fármacos terapéuticos que tengan una excelente eficacia farmacéutica frente a dichas bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos. Por lo tanto, actualmente, ha surgido una gran demanda en cuanto al desarrollo de fármacos terapéuticos contra las mismas.

**Lista de citas**

Literatura no de patente

LNP 1: Masakazu, Aoki, Fukujuji, 5, 16-17, 2007

LNP 2: Yuko Kasumi *et al.*, Kekkaku, Vol. 82, Nº 12: 891-896, 2007

LNP 3: Chunichi Shimbun, 5 de diciembre de 2006, periódico vespertino, primera página

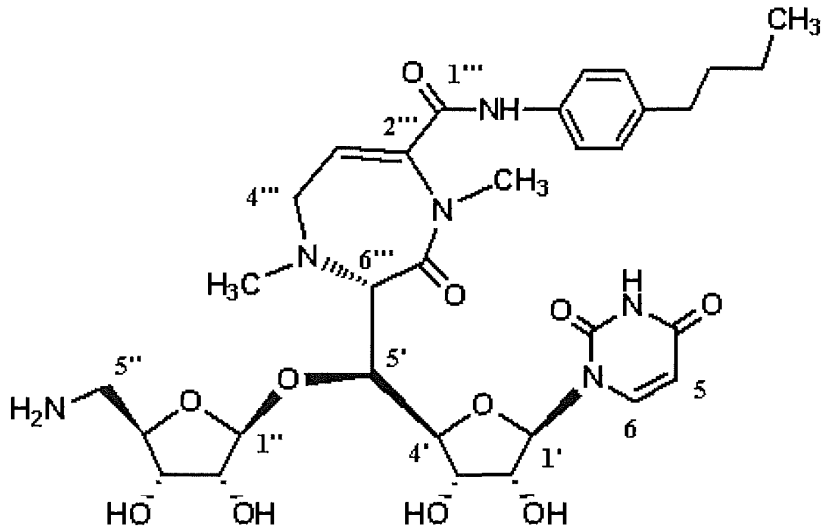
**Resumen de la invención****Problema técnico**

El objetivo de la presente invención es resolver los problemas existentes anteriores y conseguir los siguientes objetos. Concretamente, es un objeto de la presente invención proporcionar un fármaco anti-XDR-TB que tenga una excelente eficacia farmacéutica contra bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos, un fármaco anti-MDR-TB que tenga una excelente eficacia farmacéutica contra bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos y un fármaco antituberculoso de combinación que tenga una excelente eficacia farmacéutica contra bacterias de la tuberculosis sensibles a los fármacos antituberculosos existentes.

**Solución al problema**

Los presentes inventores han realizado amplios estudios para resolver los problemas existentes anteriores y han visto que, entre los derivados de caprazamicina desvelados por los presentes inventores en su invención previa (Publicación Internacional Nº WO2004/067544), el compuesto que tiene una estructura expresada por la siguiente Fórmula Estructural (1) tenía una excelente actividad antibacteriana contra bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos y bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos, y que el uso combinado del compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1) y de al menos uno seleccionado entre fármacos antituberculosos que contienen rifampicina y fármacos antituberculosos que contienen hidrazida del ácido isonicotínico (INH) exhibía una excelente actividad antibacteriana contra bacterias de la tuberculosis sensibles a los fármacos antituberculosos existentes. En base a estos hallazgos, los presentes inventores han completado invenciones de uso del compuesto

que tiene la Fórmula Estructural (1) como fármaco anti-XDR-TB, fármaco anti-MDR-TB y fármaco antituberculoso de combinación.



Fórmula Estructural (1)

(CPZEN-45)

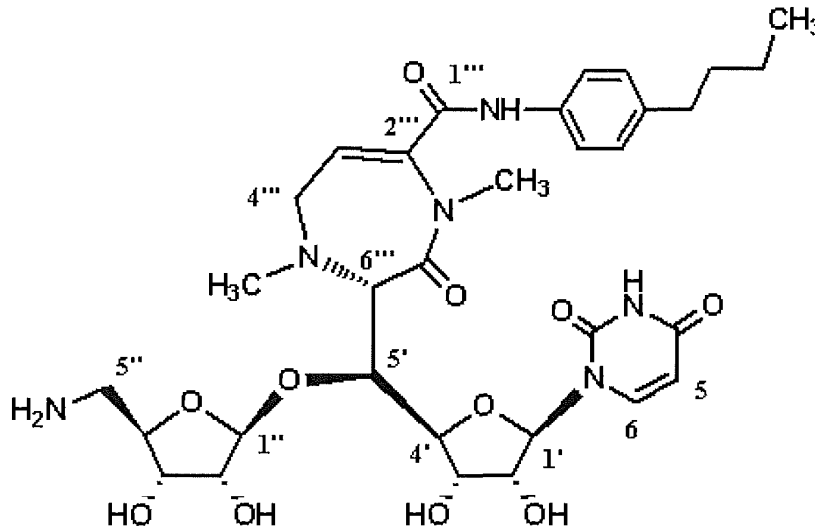
5

Se desvelan los siguientes medios.

<1> Un fármaco anti-XDR-TB que incluye:

10

un compuesto que tiene una estructura expresada por la Fórmula Estructural (1) siguiente.



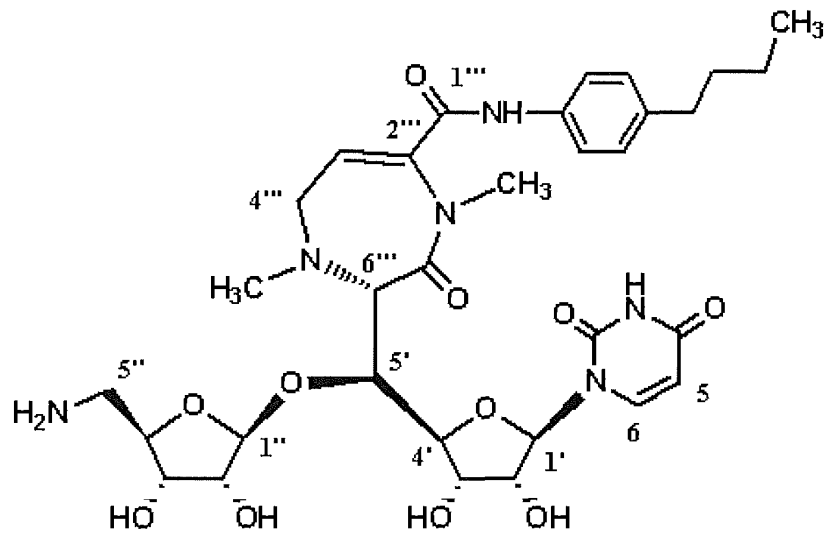
Fórmula Estructural (1)

(CPZEN-45)

15

<2> Un fármaco anti-MDR-TB que incluye:

un compuesto que tiene una estructura expresada por la Fórmula Estructural (1) siguiente.

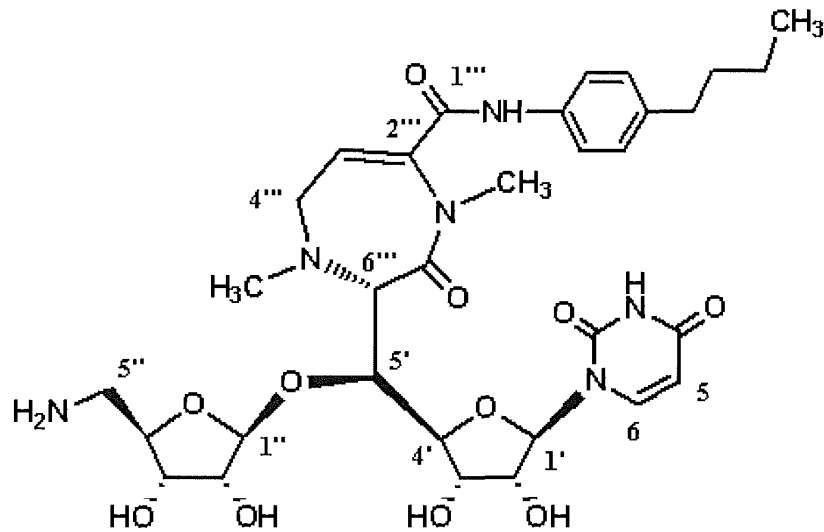


Fórmula Estructural (1)

(CPZEN-45)

<3> Un fármaco antituberculoso de combinación que incluye:

- 5 un fármaco que contiene un compuesto que tiene una estructura expresada por la Fórmula Estructural (1) siguiente y al menos un fármaco antituberculoso seleccionado entre un fármaco antituberculoso que contiene rifampicina (RFP) y un fármaco antituberculoso que contiene hidrazida del ácido isonicotínico (INH).



Fórmula Estructural (1)

(CPZEN-45)

- 10
- <4> Un método de tratamiento de un individuo infectado con XDR-TB, incluyendo el método: la administración al individuo del fármaco anti-XDR-TB según <1>.
- 15
- <5> Un método de tratamiento de un individuo infectado con MDR-TB, incluyendo el método: la administración al individuo del fármaco anti-MDR-TB según <2>.
- 20
- <6> Un método de tratamiento de un individuo infectado con bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos,

incluyendo el método:

la administración al individuo del fármaco antituberculoso de combinación según <3>.

5 **Efectos ventajosos de la invención**

10 La presente invención puede proporcionar un fármaco anti-XDR-TB que tiene una excelente eficacia farmacéutica frente a bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos, un fármaco anti-MDR-TB que tiene una excelente eficacia farmacéutica frente a bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos y un fármaco antituberculoso de combinación que tiene una excelente eficacia farmacéutica frente a bacterias de la tuberculosis sensibles a los fármacos antituberculosos existentes. Éstos pueden resolver los problemas existentes anteriores y conseguir los anteriores objetos.

15 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un espectro de <sup>1</sup>H-RMN del trifluoroacetato de CPZEN-45 en D<sub>2</sub>O a 500 MHz (unidad del eje horizontal: ppm).

La Fig. 2 es un espectro de <sup>13</sup>C-RMN del trifluoroacetato de CPZEN-45 en D<sub>2</sub>O a 125,8 MHz (unidad del eje horizontal: ppm).

20 La Fig. 3 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en los pulmones en el Ejemplo de Ensayo 1.

La Fig. 4 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en el hígado en el Ejemplo de Ensayo 1.

25 La Fig. 5 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en el bazo en el Ejemplo de Ensayo 1.

La Fig. 6 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en los pulmones en el Ejemplo de Ensayo 3

La Fig. 7 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en el hígado en el Ejemplo de Ensayo 3.

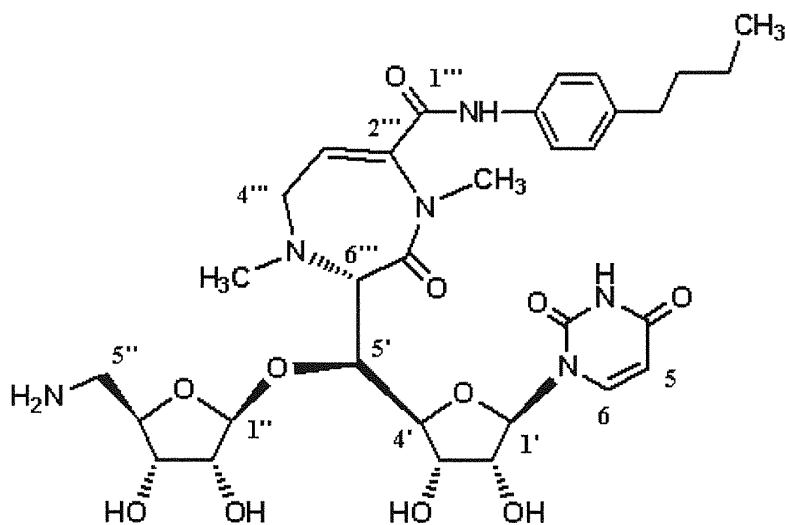
30 La Fig. 8 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en el bazo en el Ejemplo de Ensayo 3.

**Descripción de las realizaciones**

35 (Fármaco anti-XDR-TB y fármaco anti-MDR-TB)

Un fármaco anti-XDR-TB para uso según la presente invención contiene al menos un compuesto que tiene la siguiente Fórmula Estructural (1), y, si es necesario, contiene además otros ingredientes.

40 Un fármaco anti-MDR-TB para uso según la presente invención contiene al menos un compuesto que tiene la siguiente Fórmula Estructural (1), y, si es necesario, contiene además otros ingredientes.



Fórmula Estructural (1)

(CPZEN-45)

Las bacterias XDR-TB (de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos) son resistentes a los dos fármacos de primera línea principales basados en la hidrazida del ácido isonicotínico (INH) y en la rifampicina (RFP) y son resistentes a fármacos de segunda línea basados en fluoroquinolona y al menos uno de amikacina, capreomicina y kanamicina.

Las bacterias MDR-TB (de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos) son resistentes a los dos fármacos de primera línea principales basados en la hidrazida del ácido isonicotínico (INH) y en la rifampicina (RFP).

-Compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1)-

El nombre del compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1) según la nomenclatura sistemática es (S)-2-[[[(2S,3R,4S,5R)-(5-aminometil-3,4-dihidroxiioxolan-2-il)oxi]][(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)-3,4-dihidroxiioxolan-2-il]-(S)-metil]-N-(4-butilfenil)-1,4-dimetil-3-oxo-1H-1,4-diazepino-5-carboxamida. De aquí en adelante, se puede hacer referencia al compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1) como "CPZEN-45".

--Propiedades fisicoquímicas--

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1) en forma de su trifluoroacetato son las siguientes.

(1) Punto de fusión: 175°C-177°C (descomposición)

(2) Rotación específica:  $[\alpha]_D^{22} + 79^\circ$  (c1, MeOH)

(3) Espectro de masas (ESI-MS): m/z 801  $[M+CF_3COOH-H]^+$

(4) Espectro de  $^{19}F$ -RMN (376,5 MHz, en DMSO deuterizado, patrón interno freón 11):  $\delta$ -73,86 (s,  $CF_3$ )

(5) Espectro de  $^1H$ -RMN (500 MHz, en agua deuterizada, patrón interno TMS): se hace referencia al gráfico de la Fig. 1

(6) Espectro de  $^{13}C$ -RMN (125,8 MHz, en agua deuterizada, patrón interno TMS): se hace referencia al gráfico de la Fig. 2

Se puede determinar si un compuesto tiene una estructura expresada por la Fórmula Estructural (1) con diversos métodos de análisis apropiadamente seleccionados. Se puede realizar esta determinación mediante, por ejemplo, análisis de espectro de masas, análisis de espectro de  $^1H$ -RMN y espectro de  $^{13}C$ -RMN, como se ha descrito anteriormente.

El CPZEN-45 puede estar en forma de sal. La sal no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplos de la misma, se incluyen carboxilatos (v.g., el anterior trifluoroacetato, acetato, tricloroacetato, hidroxiacetato, lactato, citrato, tartrato, oxalato, benzoato, butirato, maleato, propionato, fumarato y malato), sales de ácidos inorgánicos (v.g., sales de ácidos halhídricos, sulfato, nitrato, fosfato y carbonato), sales de aminoácidos (v.g., alginato, aspartato y glutamato) y sulfonatos (v.g.,

metanosulfonato y p-toluensulfonato).

--Método de producción para CPZEN-45--

- 5 El método de producción para CPZEN-45 no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo del fin que se pretenda. Se puede producir CPZEN-45 mediante, por ejemplo, el método descrito en la Publicación Internacional N° WO2004/067544.

- 10 El método de producción para una sal de CPZEN-45 no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo del fin que se pretenda. Por ejemplo, se puede producir la sal de CPZEN-45 mediante un método comúnmente conocido junto con sales farmacológicamente aceptables, tales como carboxilatos (v.g., el anterior trifluoroacetato, acetato, tricloroacetato, hidroxiacetato, lactato, citrato, tartrato, oxalato, benzoato, butirato, maleato, propionato, fumarato y malato), sales de ácidos inorgánicos (v.g., sales de ácidos halhídricos, sulfato, nitrato, fosfato y carbonato), sales de aminoácidos (v.g., alginato, aspartato y glutamato) y sulfonatos (v.g., metanosulfonato y p-toluensulfonato).

-Cantidad de CPZEN-45 contenida-

- 20 La cantidad de CPZEN-45 o de una sal del mismo contenida en el fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Además, el fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB puede ser CPZEN-45 o una sal del mismo.

-Otros ingredientes-

- 25 Los otros ingredientes contenidos en el fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB no están particularmente limitados y pueden ser apropiadamente seleccionados dependiendo del fin que se pretenda entre, por ejemplo, soportes farmacológicamente aceptables. Como ejemplos de los mismos, se incluyen etanol, agua y almidón.

- 30 La cantidad de los otros ingredientes contenidos en el fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB no está particularmente limitada, siempre que no se impidan los efectos del CPZEN-45 o de una sal del mismo, y puede ser apropiadamente determinada dependiendo del fin que se pretenda.

-Uso-

- 35 De manera notable, el fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB puede ser usado solo o en combinación con un fármaco que contenga otros principios activos como se describe más adelante. Además, el fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB puede ser incorporado antes de su uso a un fármaco que contenga otros principios activos.

- 40 -Forma de dosificación-

- 45 La forma de dosificación del fármaco anti-XDR-TB o del fármaco anti-MDR-TB no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplos de la forma de dosificación, se incluyen polvo, cápsulas, tabletas y líquidos. Se puede llevar el fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB a cada una de estas formas de dosificación mediante un método rutinario.

-Administración-

- 50 El método de administración del fármaco anti-XDR-TB o del fármaco anti-MDR-TB no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo de, por ejemplo, la forma de dosificación del fármaco anti-XDR-TB o del fármaco anti-MDR-TB. El fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB puede ser administrado oral o parenteralmente.

- 55 La dosis del fármaco anti-XDR-TB o del fármaco anti-MDR-TB no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente determinada considerando diversos factores de los individuos a los que está destinado, tales como su edad, su peso corporal, su constitución, los síntomas y el uso concomitante de un fármaco que contenga otros principios activos.

- 60 El tiempo de administración del fármaco anti-XDR-TB o del fármaco anti-MDR-TB no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo del fin que se pretenda.

La especie animal a la que se ha de administrar el fármaco anti-XDR-TB o el fármaco anti-MDR-TB no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Como

ejemplo particularmente adecuado de la misma, se incluyen los humanos.

<Método de tratamiento>

5 Como el fármaco anti-XDR-TB contiene el compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1), el fármaco anti-XDR-TB puede ser administrado a un individuo infectado con XDR-TB para tratar al individuo infectado con XDR-TB. Por lo tanto, la presente divulgación se relaciona también con un método de tratamiento de un individuo infectado con XDR-TB que incluye la administración del fármaco anti-XDR-TB al individuo.

10 Como el fármaco anti-MDR-TB contiene el compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1), el fármaco anti-MDR-TB puede ser administrado a un individuo infectado con MDR-TB para tratar al individuo infectado con MDR-TB. Por lo tanto, la presente divulgación se relaciona también con un método de tratamiento de un individuo infectado con MDR-TB que incluye la administración del fármaco anti-MDR-TB al individuo.

15 (Fármaco antituberculoso de combinación)

Un fármaco antituberculoso de combinación de la presente divulgación contiene un fármaco que contiene un compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1) (CPZEN-45) y al menos un fármaco antituberculoso seleccionado entre los fármacos antituberculosos existentes, y, si es necesario, contiene además otros fármacos.

20 El fármaco antituberculoso de combinación de la presente invención puede ser adecuadamente utilizado para bacterias de la tuberculosis sensibles a los fármacos antituberculosos existentes.

-Fármaco que contiene CPZEN-45-

25 El fármaco que contiene CPZEN-45 no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplos del mismo, se incluyen el anterior fármaco anti-XDR-TB y el anterior fármaco anti-MDR-TB.

30 -Fármacos antituberculosos existentes-

Los fármacos antituberculosos existentes no están particularmente limitados y pueden ser apropiadamente seleccionados dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplos de los mismos, se incluyen los descritos en la Decimoquinta Edición de la Farmacopea Japonesa (31 de marzo de 2006; Anuncio N° 285 del Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar).

35 Los fármacos antituberculosos descritos en la Decimoquinta Edición de la Farmacopea Japonesa no están particularmente limitados y pueden ser apropiadamente seleccionados dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplos de los mismos, se incluyen fármacos antituberculosos que contienen rifampicina (RFP), fármacos antituberculosos que contienen derivados de la rifampicina, fármacos antituberculosos que contienen hidrazida del ácido isonicotínico (INH) y fármacos antituberculosos que contienen derivados de la hidrazida del ácido isonicotínico. De éstos, se prefieren los fármacos antituberculosos que contienen rifampicina (RFP) y los fármacos antituberculosos que contienen hidrazida del ácido isonicotínico (INH).

45 El derivado de rifampicina no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplos del mismo, se incluyen rifabutina y rifapentina.

50 El derivado de hidrazida del ácido isonicotínico no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplos del mismo, se incluyen hidrazida del ácido isonicotínico-metanosulfonato de sodio (IHMS), glucuronato de sodio-isonicotinilhidrazona (INHG) y piruvato de calcio-isoniazona (IP).

-Uso-

55 De manera notable, el fármaco antituberculoso de combinación puede ser usado solo (es decir, que sólo se combinan los fármacos anteriores) o en combinación con un fármaco que contenga otros principios activos.

-Forma de dosificación-

60 La forma de dosificación del fármaco que contiene CPZEN-45 o del fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplos de la forma de dosificación, se incluyen polvo, cápsulas, tabletas y líquidos. El fármaco que contiene CPZEN-45 o el fármaco antituberculoso existente puede ser producido por un método rutinario.



La combinación de las formas de dosificación del fármaco que contiene CPZEN-45 y del fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Por ejemplo, la forma de dosificación del fármaco que contiene CPZEN-45 puede ser una inyección, mientras que la forma de dosificación del fármaco antituberculoso existente puede ser un líquido.

5 -Administración-  
 El método de administración del fármaco que contiene CPZEN-45 o del fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo, por ejemplo, de la forma de dosificación del fármaco que contiene CPZEN-45 o del fármaco antituberculoso existente. El fármaco que contiene CPZEN-45 o el fármaco antituberculoso existente puede ser administrado oral o parenteralmente.

15 La combinación de los métodos de administración del fármaco que contiene CPZEN-45 y del fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Por ejemplo, CPZEN-45 puede ser administrado parenteralmente, mientras que el fármaco antituberculoso existente puede ser administrado oralmente.

20 La dosis del fármaco que contiene CPZEN-45 o del fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente determinada considerando diversos factores de los individuos a los que se destina, tales como su edad, su peso corporal, su constitución, los síntomas y el uso concomitante de un fármaco que contenga otros principios activos.

25 La combinación de las dosis del fármaco que contiene CPZEN-45 y el fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Por ejemplo, el fármaco que contiene CPZEN-45 puede ser administrado a una dosis mayor que la del fármaco antituberculoso existente.

30 El tiempo de administración del fármaco que contiene CPZEN-45 o del fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitado y puede ser apropiadamente seleccionado dependiendo del fin que se pretenda.

La combinación de los tiempos de administración del fármaco que contiene CPZEN-45 y del fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Por ejemplo, ambos fármacos pueden ser administrados al mismo tiempo.

35 La especie animal a la que se administran el fármaco que contiene CPZEN-45 y el fármaco antituberculoso existente no está particularmente limitada y puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del fin que se pretenda. Como ejemplo particularmente adecuado de la misma, se incluyen los humanos.

40 <Método de tratamiento>

Dado que el fármaco antituberculoso de combinación contiene, en combinación, el fármaco que contiene el compuesto que tiene la Fórmula Estructural (1) y al menos un fármaco antituberculoso seleccionado entre fármacos antituberculosos que contienen rifampicina (RFP) y fármacos antituberculosos que contienen hidrazida del ácido isonicotínico (INH), el fármaco antituberculoso de combinación puede ser administrado a un individuo infectado con bacterias de la tuberculosis sensibles a los fármacos antituberculosos existentes (bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos) para tratar al individuo infectado con las bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos. Por lo tanto, la presente divulgación se relaciona también con un método para tratar a un individuo infectado con bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos que incluye la administración del fármaco antituberculoso de combinación al individuo.

## 50 Ejemplos

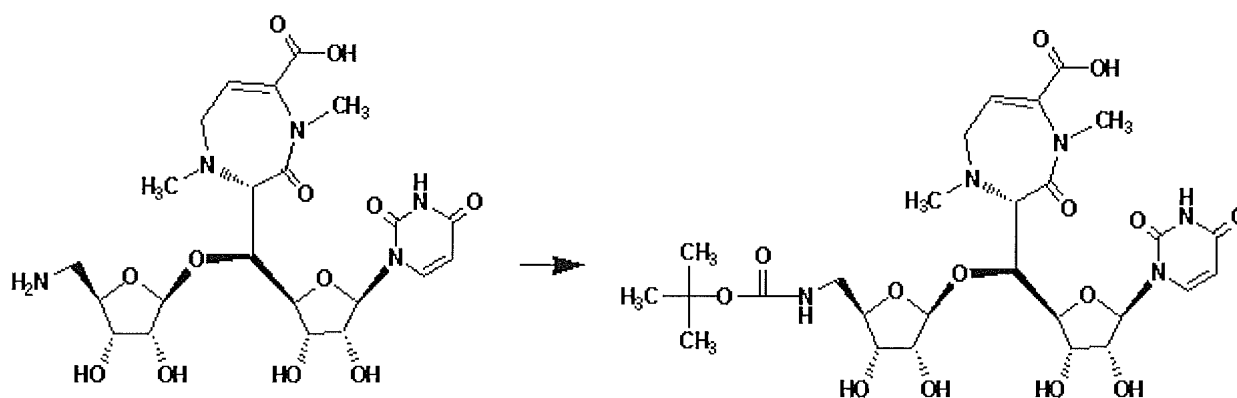
La presente invención será descrita a continuación con detalle por medio de Ejemplos y de Ejemplos de ensayo, que no han de ser considerados como limitantes de la presente invención a los mismos. Además, en los Ejemplos y Ejemplos de ensayo, la unidad "%" significa "% en masa", a menos que se indique algo diferente.

### (Ejemplo 1: Producción de CPZEN-45)

60 <Síntesis de caprazeno a partir de una mezcla de caprazamicina>

Siguiendo el siguiente esquema de reacción, se disolvió una mezcla (50,0 g) de caprazamicinas A a G en una mezcla de solventes (500 ml) de ácido acético-agua (4 : 1). Se dejó que la solución resultante reaccionara con agitación y con calentamiento a 70°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió acetona al





Caprazeno

5''-N-Boc-caprazeno

Se midió el 5''-N-Boc-caprazeno (que formaba una sal junto con trietilamina) para el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, en DMSO deuterizado, patrón interno TMS), que es como sigue.

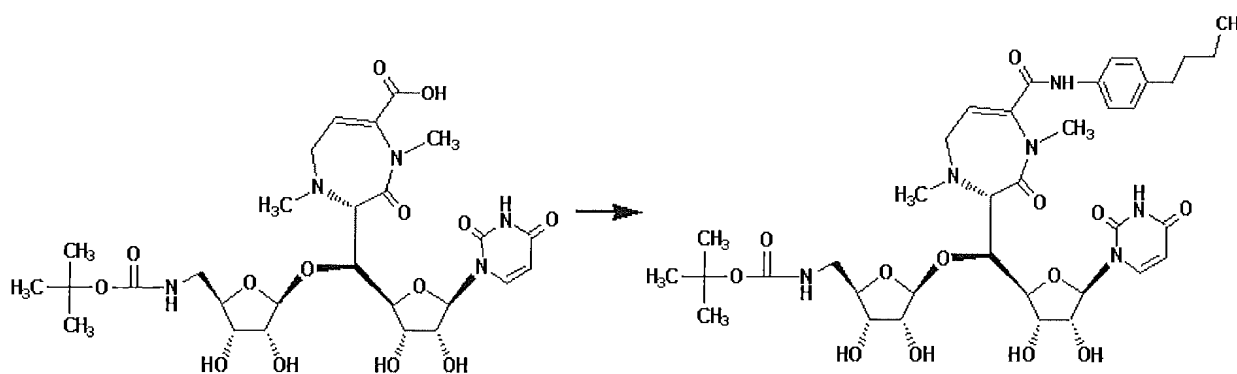
- 5  $\delta$ 1,07 (9H, t,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ ), 1,36 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-O}$ ), 2,32 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-N}^{5''}$ ), 2,94 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-N}^{8''}$ ), 5,01 (1H, s, H-1''), 5,57 (1H, d, H-1'), 5,59 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , H-5), 6,39 (1H, t ancho, H-3''), 7,80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , H-6)

<Síntesis de derivado 5''-N-Boc-caprazeno-1'''-amida a partir de 5''-N-Boc-caprazeno>

- 10 Siguiendo el siguiente esquema de reacción, se disolvió el 5''-N-Boc-caprazeno antes obtenido (34,8 g) en una mezcla (700 ml) de 2-propanol-agua (19 : 1) y se añadieron 4-butilanilina (7,03 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfonio hidrato (20,0 g) a la solución resultante, seguido de reacción con agitación a temperatura ambiente durante 6 horas.

- 15 Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el jarabe obtenido en una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio (800 ml). Se lavó la solución resultante con acetato de etilo y se neutralizó luego en hielo con una solución acuosa al 10% de carbonato de sodio (300 ml). Se extrajo la materia insoluble con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina acuosa saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró, para así producir 32,2 g de un derivado 5''-N-Boc-caprazeno-1'''-amida como un sólido amarillo claro.

20



5''-N-Boc-caprazeno

Derivado 5''-N-Boc-caprazeno-1'''-amida

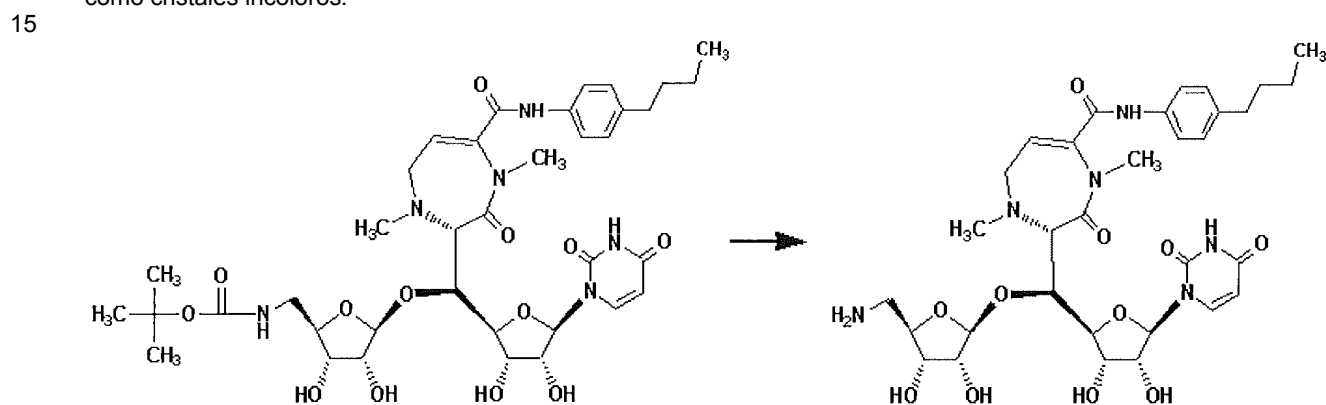
Se midió el derivado 5''-N-Boc-caprazeno-1'''-amida para el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, en DMSO deuterizado, patrón interno TMS), que es como sigue.

- 25  $\delta$ 0,89 (3H, t,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 1,31 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-O}$ ), 2,35 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-N}^{5''}$ ), 2,93 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-N}^{8''}$ ), 5,59 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , H-5), 5,63 (1H, s, H-1'), 6,39 (1H, t, H-3''), 7,13 y 7,51 (cada uno 2H, d,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 7,79 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , H-6), 10,12 (1H, s,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$ ), 11,30 (1H, s, NH-3)

## &lt;Síntesis de CPZEN-45 a partir del derivado 5"-N-Boc-caprazeno-1"-amida&gt;

5 Siguiendo el siguiente esquema de reacción, se disolvió el derivado 5"-N-Boc-caprazeno-1"-amida antes obtenido (23,8 g) en una mezcla de solventes (240 ml) de ácido trifluoroacético-metanol (4 : 1). Se dejó que la solución resultante reaccionara a temperatura ambiente durante 2 horas para eliminar el grupo protector de amino. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió éter dietílico al jarabe concentrado. Se lavaron los precipitados formados con éter dietílico y se secaron, para así producir 27,3 g de un sólido amarillo claro (bistrifluoroacetato de CPZEN-45).

10 Se disolvió el sólido obtenido en 1-butanol (1.200 ml) y se lavó la solución resultante secuencialmente con una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfato de potasio y agua. Se decoloró la capa orgánica con carbón activo, seguido de concentración, para así producir 21,1 g de trifluoroacetato de CPZEN-45 como un sólido incoloro. A continuación, se cristalizó este sólido con metanol-hexano, para así producir 17,6 g de trifluoroacetato de CPZEN-45 como cristales incoloros.



Derivado 5"-N-Boc-caprazeno-1"-amida

CPZEN-45

20 Se midieron los cristales de trifluoroacetato de CPZEN-45 antes producidos en cuanto a las propiedades fisicoquímicas, que son las siguientes. Por estas propiedades fisicoquímicas, se confirmó que CPZEN-45 era un compuesto que tenía la siguiente Fórmula Estructural (1).

(1) Punto de fusión: 175°C-177°C (descomposición)

(2) Rotación específica:  $[\alpha]_D^{22} + 79^\circ$  (c1, MeOH)

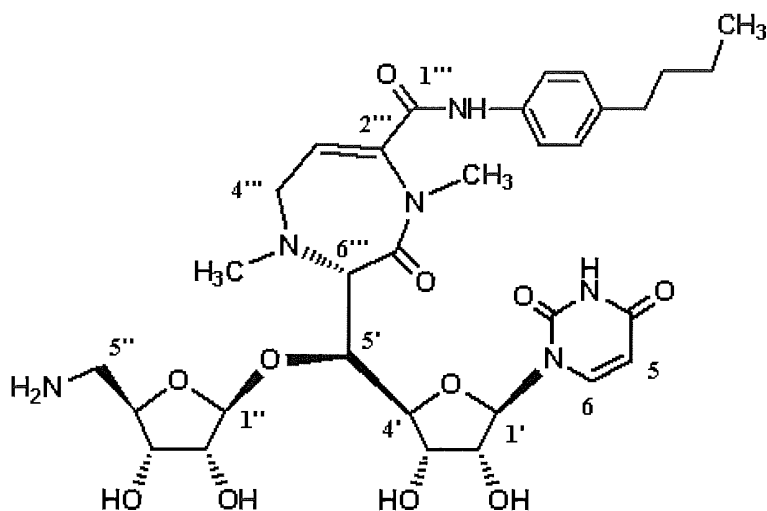
(3) Espectro de masas (ESI-MS): m/z 801  $[M+CF_3COOH-H]^+$

(4) Espectro de  $^{19}F$ -RMN (376,5 MHz, en DMSO deuterizado, patrón interno Freón 11):  $\delta$ -73,86 (s,  $CF_3$ )

(5) Espectro de  $^1H$ -RMN (500 MHz, en agua deuterizada, patrón interno TMS): se hace referencia al gráfico de la Fig. 1

(6) Espectro de  $^{13}C$ -RMN (125,8 MHz, en agua deuterizada, patrón interno TMS): se hace referencia al gráfico de la Fig. 2

30



Fórmula estructural (1)

(CPZEN-45)

Además, se usó el CPZEN-45 obtenido en los siguientes Ejemplos de ensayo 1 a 3.

#### 5 (Ejemplo de ensayo 1)

--Evaluación de la eficacia de CPZEN-45 frente a bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos (XDR-TB)--

- 10 Se administró CPZEN-45 a ratones modelo infectados con bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos (XDR-TB) para llevar a cabo experimentos de tratamiento con objeto de investigar su eficacia.

--Cepas usadas--

- 15 La bacteria de la tuberculosis ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB) para la evaluación de la eficacia de CPZEN-45 era la cepa de aislado clínico *Mycobacterium tuberculosis* XDR-TB (0306-0206), cuya sensibilidad a fármacos fue examinada por el método de cocientes. Los resultados son mostrados en la Tabla 1. De manera notable, se determinó la sensibilidad a la pirazinamida (PZA) en base a la presencia o ausencia de actividad pirazinamidasa (PZasa). Se midió la actividad PZasa según el método descrito en kekkaku Vol. 75, N° 9, pp. 561-562, 2000, de The Japanese Society for Tuberculosis.

20

Tabla 1

Nombre del fármaco	Método de ensayo	Concentración del fármaco ( $\mu\text{g/ml}$ )	Determinación
SM	Método de cocientes	10	R
INH	Método de cocientes	1,0	R
RFP	Método de cocientes	40	R
EB	Método de cocientes	2,5	R
KM	Método de cocientes	20	R
EVM	Método de cocientes	20	R
TH	Método de cocientes	20	R
CS	Método de cocientes	30	S
PAS	Método de cocientes	0,5	R
LVFX	Método de cocientes	1,0	R
PZasa	*	*	R

R: Resistente, S: Sensible  
 \*Según el método descrito en kekkaku Vol. 75, N° 9, pp. 561-562, de The Japanese Society for Tuberculosis.

- 25 Como se ve claramente por la Tabla 1, *M. tuberculosis* XDR-TB (0306-0206) resultó ser resistente a la estreptomycin (SM), a la hidrazida del ácido isonicotínico (INH), a la rifampicina (RFP), al etambutol (EB), a la

kanamicina (KM), a la etionamida (TH), a la enviomicina (EVM), al ácido para-aminosalicílico (PAS), a la levofloxacina (LVFX) y a la pirazinamida (PZA), mientras que era sensible a la cicloserina (CS).

--Administración de fármacos--

5 Se usaron ratones BALB/c hembras de seis semanas de edad (cuarenta ratones en total) para los siguientes Grupos 1 a 8 (cinco ratones por cada grupo). Se inocularon  $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias (ufc) de *M. tuberculosis* XDR-TB (0306-0206) intravenosamente (i.v.) a cada ratón. Se administraron los fármacos a cada ratón desde el día siguiente a la inoculación. Los fármacos utilizados fueron CPZEN-45 y estreptomina (SM, control). Estos fármacos fueron administrados de la siguiente manera. Concretamente, se disolvió cada fármaco en solución salina fisiológica y se inyectó la solución subcutáneamente en cuatro partes del dorso de cada ratón (es decir, dorso superior izquierdo, dorso superior derecho, dorso inferior izquierdo y dorso inferior derecho) a razón de 0,125 ml por cada parte (cantidad total: 0,5 ml). Lo siguiente corresponde al tipo de fármaco administrado en cada grupo y su dosis.

15 Grupo 1: Fármaco ... ninguno, Dosis ... ninguna (control)  
 Grupo 2: Fármaco ... CPZEN-45, Dosis ... 6,3 mg/kg  
 Grupo 3: Fármaco ... CPZEN-45, Dosis ... 25 mg/kg  
 Grupo 4: Fármaco ... CPZEN-45, Dosis ... 100 mg/kg  
 Grupo 5: Fármaco ... CPZEN-45, Dosis ... 200 mg/kg  
 20 Grupo 6: Fármaco ... SM, Dosis ... 25 mg/kg  
 Grupo 7: Fármaco ... SM, Dosis ... 100 mg/kg  
 Grupo 8: Fármaco ... SM, Dosis ... 200 mg/kg

25 El número total de dosis de cada fármaco fue de 14, consistiendo en 5 (lunes a viernes) la primera semana, 5 (lunes a viernes) la segunda semana, 2 (lunes y jueves) la tercera semana y 2 (lunes y jueves) la cuarta semana.

--Medición del número de bacterias de la tuberculosis (UFC)--

30 Los ratones fueron sacrificados el Día 30 desde la administración del fármaco. Se homogenizaron y diluyeron apropiadamente sus pulmones, hígado y bazo. Se extendió cada una de las muestras así tratadas en un medio de agar Middlebrook 7H11 y se cultivó a 37°C. A continuación, se contaron las colonias formadas después de 14 días para investigar de este modo la eficacia *in vivo* del fármaco frente a las bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos. Se muestran los resultados en las Figs. 3 a 5.

35 La Fig. 3 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en los pulmones, donde el eje vertical corresponde al número de bacterias (ufc/g (log)) por masa de los pulmones y las barras corresponden a los Grupos 1 a 8 en orden desde la izquierda. La Fig. 4 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en el hígado, donde el eje vertical corresponde al número de bacterias (ufc/g (log)) por masa del hígado y las barras corresponden a los Grupos 1 a 8 en orden desde la izquierda. La Fig. 5 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en el bazo, donde el eje vertical corresponde al número de bacterias (ufc/g (log)) por masa del bazo y las barras corresponden a los Grupos 1 a 8 en orden desde la izquierda.

45 Como se ve claramente por las Fig. 3 a 5, SM resultó no exhibir ningún efecto antibacteriano (disminución de las bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos), mientras que CPZEN-45 resultó exhibir efectos antibacterianos significativamente mayores que los de SM frente a las bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos al aumentar su concentración.

### (Ejemplo de ensayo 2)

50 -Espectro antibacteriano de CPZEN-45 frente a bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos (MDR-TB) y bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos (XDR-TB)-

55 Se obtuvieron los espectros antibacterianos de CPZEN-45 frente a diversas bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos y bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos (XDR-TB) resistentes a fármacos (estreptomina (SM), hidrazida del ácido isonicotínico (INH), rifampicina (RFP), etambutol (EB), kanamicina (KM), etionamida (TH), enviomicina (EVM), ácido para-aminosalicílico (PAS), levofloxacina (LVFX), etc.) según el método estándar de la Japanese Society of Chemotherapy, incluyendo el cultivo sobre un medio de agar Middlebrook 7H10 con un 10% de OADC a 37°C y la medición por el método de múltiple dilución 14 días después. Se muestra la concentración mínima inhibitoria (CMI) para cada bacteria en la Tabla 2.

60

Tabla 2

Organismo <sup>1)</sup>		Medio	CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>5)</sup>	
			CPZEN-45	RFP
<i>M. tuberculosis</i>	MDR (RFP, INH) <sup>1)</sup>	7H10	6,25	>40
<i>M. tuberculosis</i>	MDR (RFP, INH, KM EB, TH, PAS, EVM) <sup>1)</sup>	7H10	6,25	>40
<i>M. tuberculosis</i>	MDR (RFP, INH, KM, SM EB, TH) <sup>1)</sup>	7H10	6,25	>40
<i>M. tuberculosis</i>	XDR (RFP, INH, KM EB, TH, PAS, EVM, LVFX) <sup>1)</sup>	7H10	6,25	>40

<sup>1)</sup> RFP: resistente a rifampicina INH: resistente a isoniazida LVFX: resistente a levofloxacina EB: resistente a etambutol PAS: ácido para-aminosalicílico TH: resistente a etionamida KM<sup>f</sup>: resistente a kanamicina SM<sup>f</sup>: resistente a estreptomicina.

5 Como se ve claramente por la Tabla 2, CPZEN-45 resultó exhibir efectos antibacterianos frente a diversas bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos.

### (Ejemplo de ensayo 3)

10 -Efecto de combinación de CPZEN-45 y los fármacos antituberculosos existentes sobre bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos-

Se administraron CPZEN-45 y un fármaco antituberculoso existente en combinación a ratones modelo infectados con *M. tuberculosis* H37Rv para llevar a cabo experimentos de tratamiento para investigar su eficacia.

15 --Cepa usada--

La bacteria de la tuberculosis sensible a fármacos para la prueba de eficacia en combinación de CPZEN-45 era *M. tuberculosis* H37Rv.

20 --Administración de fármacos--

Se usaron ratones BALB/c hembras de seis semanas de edad (cincuenta ratones en total) para los siguientes Grupos 1 a 10 (cinco ratones por grupo). Se inocularon las bacterias de la tuberculosis humana H37Rv ( $5 \times 10^5$  ufc) intravenosamente (i.v.) en cada ratón. Se administraron los fármacos a cada ratón a partir del día siguiente a la inoculación. Los fármacos usados fueron CPZEN-45, rifampicina (RFP) e hidrazida del ácido isonicotínico (INH). Entre estos fármacos, se disolvió CPZEN-45 en suero fisiológico y se inyectó la solución subcutáneamente en cuatro partes del dorso de cada ratón (es decir, dorso superior izquierdo, dorso superior derecho, dorso inferior izquierdo y dorso inferior derecho) a razón de 0,125 ml por cada parte (cantidad total: 0,5 ml). Se disolvió RFP o INH en goma arábiga al 5% (que había sido disuelta en agua destilada) y se inyectó la solución con una sonda oral de 0,2 ml desde el esófago oral. Lo que sigue corresponde al tipo de fármaco administrado en cada grupo y su dosis.

Grupo 1 (control):

35 Fármaco ... ninguno, Dosis ... ninguna

Grupo 2 (RFP):

Fármaco ... RFP, Dosis ... 5,0 mg/kg

40 Grupo 3 (INH):

Fármaco ... INH, Dosis ... 1,5 mg/kg

45 Grupo 4 (CPZEN-45 alto):

Fármaco ... CPZEN-45, Dosis ... 25 mg/kg

Grupo 5 (RFP + INH):

50 Fármaco ... RFP, INH  
Dosis ... RFP 5,0 mg/kg, INH 1,5 mg/kg

Grupo 6 (CPZEN-45 alto + RFP):

Fármaco ... CPZEN-45, RFP  
 Dosis ... CPZEN-45 25 mg/kg, RFP 5,0 mg/kg

Grupo 7 (CPZEN-45 alto + INH):

Fármaco ... CPZEN-45, INH  
 Dosis ... CPZEN-45 25 mg/kg, INH 1,5 mg/kg

Grupo 8 (CPZEN-45 alto + RFP + INH):

Fármaco ... CPZEN-45, RFP, INH  
 Dosis ... CPZEN-45 25 mg/kg, RFP 5,0 mg/kg,  
 INH 1,5 mg/kg

Grupo 9 (CPZEN-45 bajo + RFP + INH):

Fármaco ... CPZEN-45, RFP, INH  
 Dosis ... CPZEN-45 6,3 mg/kg, RFP 5,0 mg/kg,  
 INH 1,5 mg/kg

Grupo 10 (CPZEN-45 bajo):

Fármaco ... CPZEN-45, Dosis ... 6,3 mg/kg

El número total de dosis de cada fármaco fue de 14, consistiendo en 5 (lunes a viernes) la primera semana, 5 (lunes a viernes) la segunda semana, 2 (lunes y jueves) la tercera semana y 2 (lunes y jueves) la cuarta semana.

--Medición del número de bacterias de la tuberculosis (UFC)--

Los ratones fueron sacrificados el Día 30 desde la administración del fármaco. Se homogenizaron sus pulmones, hígado y bazo y se sembraron en un medio de agar Middlebrook 7H11, seguido de cultivo a 37°C. A continuación, se contaron las colonias formadas después de 14 días para investigar de este modo la eficacia *in vivo* del fármaco de combinación frente a las bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos. Se muestran los resultados en las Figs. 6 a 8.

La Fig. 6 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en los pulmones, donde el eje vertical corresponde al número de bacterias (ufc/g (log)) por masa de los pulmones y las barras corresponden a los Grupos 1 a 10 en orden desde la izquierda. Por la Fig. 6, se vio que el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 8 (CPZEN-45 alto + RFP + INH) era significativamente inferior al del Grupo 5 (RFP + INH) mediante la prueba t de Student y la prueba de Turkey Kramer, lo que indica que el uso combinado de CPZEN-45 exhibía efectos sinérgicos. Además, se vio que el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 9 (CPZEN-45 bajo + RFP + INH) era significativamente inferior al del Grupo 5 (RFP + INH).

Además, el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 8 (CPZEN-45 alto + RFP + INH) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 4 (CPZEN-45 alto), en donde se usó sólo CPZEN-45 a elevada concentración. También se vio que el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 9 (CPZEN-45 bajo + RFP + INH) era significativamente inferior al del Grupo 10 (CPZEN-45 bajo), en donde se usó sólo CPZEN-45 a baja concentración.

Más aún, el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 7 (CPZEN-45 alto + INH) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 3 (INH) o el Grupo 4 (CPZEN-45 alto), lo que indica que el uso combinado de CPZEN-45 exhibía efectos sinérgicos.

Además, el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 6 (CPZEN-45 alto + RFP) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 2 (RFP) o el Grupo 4 (CPZEN-45 alto).

Por los resultados anteriores, la administración adicional de CPZEN-45 con INH y RFP exhibía efectos sinérgicos en los pulmones. Se piensa que este resultado es importante en aplicaciones clínicas futuras.

La Fig. 7 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en el hígado, donde el eje vertical corresponde al número de bacterias (ufc/g (log)) por masa del hígado y las barras corresponden a los Grupos 1 a 10, en orden desde la izquierda. Por la Fig. 7, el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 8 (CPZEN-45 alto + RFP + INH) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 5 (RFP + INH). Además, el número de bacterias de la



tuberculosis en el Grupo 8 (CPZEN-45 alto + RFP + INH) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 4 (CPZEN-45 alto), en donde se usó sólo CPZEN-45 a elevada concentración.

5 Además, el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 7 (CPZEN-45 alto + INH) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 3 (INH) o el Grupo 4 (CPZEN-45 alto).

Además, el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 6 (CPZEN-45 alto + RFP) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 2 (RFP) o el Grupo 4 (CPZEN-45 alto).

10 Por los resultados anteriores, se pudo observar un efecto sinérgico de CPZEN-45 y RFP en el hígado. Además, la administración adicional de CPZEN-45 (25 mg/kg) con INH y RFP resultó disminuir aún más el número de bacterias de la tuberculosis.

15 La Fig. 8 es un gráfico que indica el número de bacterias de la tuberculosis en el bazo, donde el eje vertical corresponde al número de bacterias (ufc/g (log)) por masa del bazo y las barras corresponden a los Grupos 1 a 10 en orden desde la izquierda. Por la Fig. 8, el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 9 (CPZEN-45 bajo + RFP + INH) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 5 (RFP + INH). Además, el número de bacterias de la tuberculosis en el Grupo 7 (CPZEN-45 alto + INH) resultó ser significativamente inferior al del Grupo 3 (INH) o el Grupo 4 (CPZEN-45 alto).

20 Por los resultados anteriores, en el bazo, se vio que la administración adicional de una baja concentración de CPZEN-45 (6,3 mg/kg) con INH y RFP exhibía significativamente efectos sinérgicos.

25 Por los resultados anteriores, se vio que se puede esperar que la administración adicional no sólo de una alta concentración de CPZEN-45 (25 mg/kg), sino también de una baja concentración de CPZEN-45 (6,3 mg/kg), en combinación con INH y RFP exhiba efectos sinérgicos de disminución del número de bacterias de la tuberculosis.

#### **Aplicabilidad industrial**

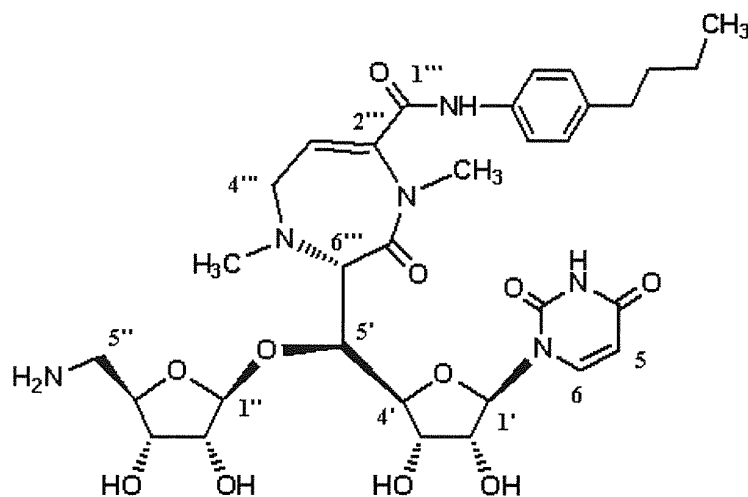
30 El fármaco anti-XDR-TB para uso según la presente invención tiene una excelente actividad antibacteriana frente a bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos, y por lo tanto puede ser adecuadamente utilizado para tratar a pacientes infectados con bacterias de la tuberculosis ampliamente resistentes a fármacos que suscitan serios problemas en el momento presente.

35 El fármaco anti-MDR-TB para uso según la presente invención tiene una excelente actividad antibacteriana frente a bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos, y por lo tanto puede ser adecuadamente utilizado para tratar a pacientes infectados con bacterias de la tuberculosis resistentes a múltiples fármacos.

40 El fármaco antituberculoso de combinación de la presente invención tiene una excelente actividad antibacteriana frente a bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos, y por lo tanto se puede esperar que acorte el período de tratamiento necesario en comparación con los fármacos existentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un fármaco antituberculosis ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB) consistente en un compuesto de la Fórmula Estructural (1) para uso en un método de tratamiento de un individuo infectado con tuberculosis ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB):

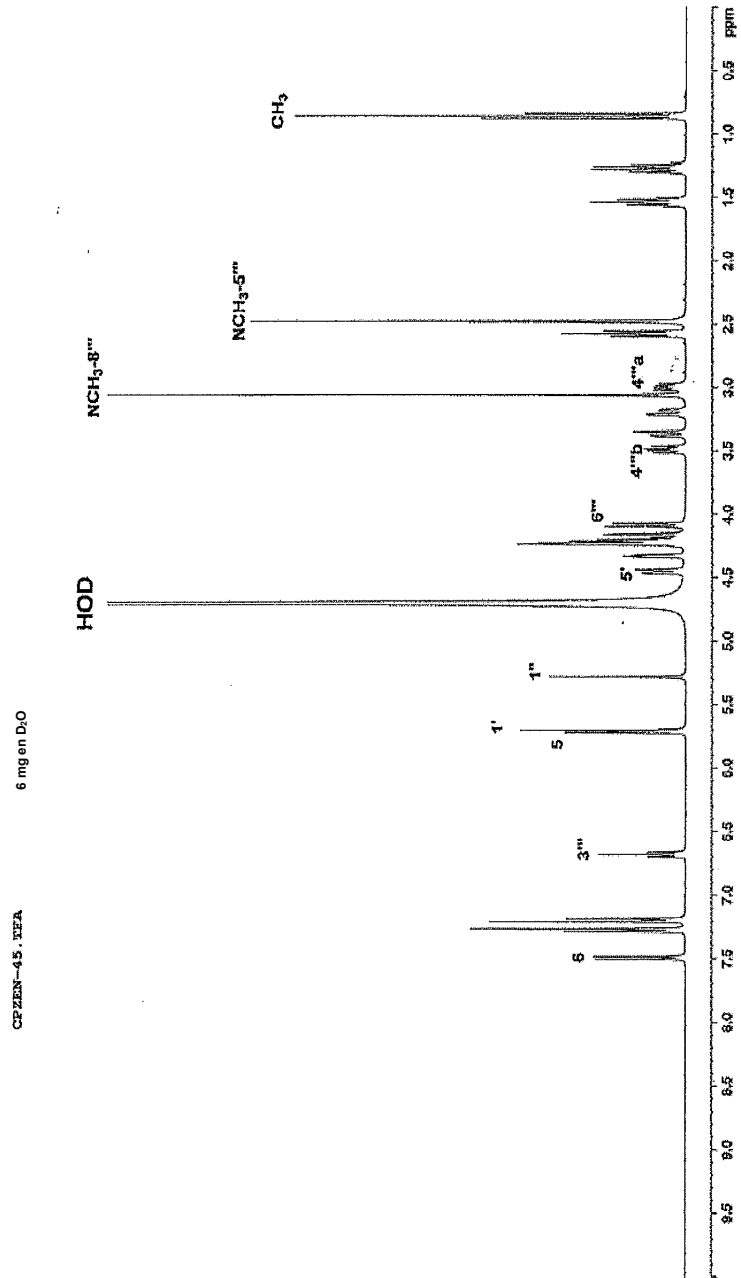


Fórmula estructural (1)

(CPZEN-45)

2. Uso de un fármaco antituberculosis ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB) consistente en un compuesto de la Fórmula Estructural (1) como se define en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento efectivo en el tratamiento de un individuo infectado con tuberculosis ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB).
3. Un fármaco antituberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) consistente en un compuesto de la Fórmula Estructural (1) como se define en la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento de un individuo infectado con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB).
4. Uso de un fármaco antituberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) consistente en un compuesto de la Fórmula Estructural (1) como se define en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento efectivo en el tratamiento de un individuo infectado con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB).
5. Un fármaco antituberculoso de combinación consistente en:
- un fármaco que contiene un compuesto que tiene una estructura expresada por la Fórmula Estructural (1) como se define en la reivindicación 1, y
- al menos un fármaco antituberculoso seleccionado entre un fármaco antituberculoso que contiene rifampicina (RFP) y un fármaco antituberculoso que contiene hidrazida del ácido isonicotínico (INH).
6. El fármaco antituberculoso de combinación de la reivindicación 5 para uso en un método de tratamiento de un individuo infectado con bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos.
7. Uso de un fármaco antituberculoso de combinación como se define en la reivindicación 5 para la fabricación de un medicamento efectivo en el tratamiento de un individuo infectado con bacterias de la tuberculosis sensibles a fármacos.

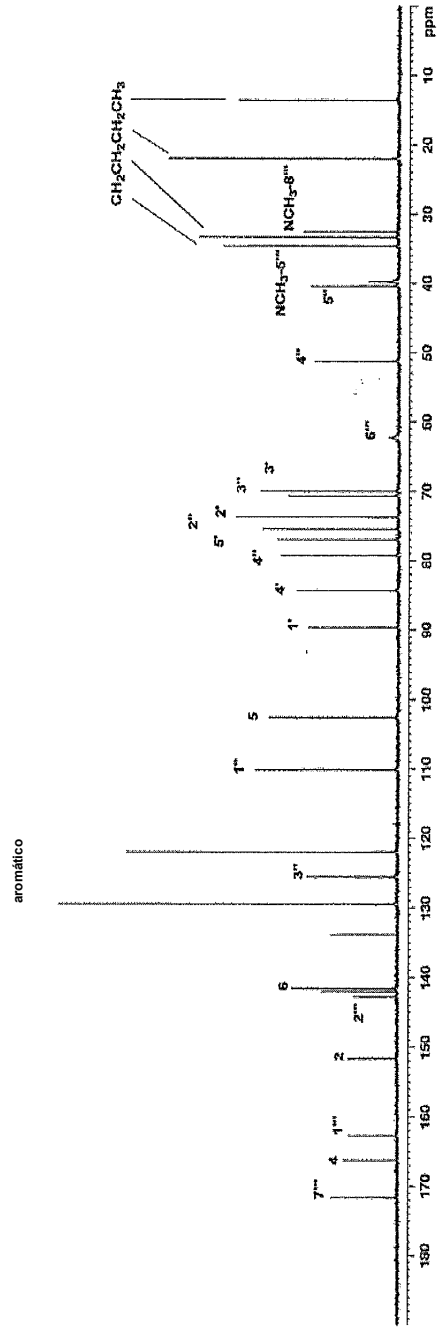
FIG. 1



Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del trifluoroacetato de CPZEN-45 (en D<sub>2</sub>O)

FIG. 2

CPZEN-45.TFA 6 mg en D<sub>2</sub>O



Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del trifluoroacetato de CPZEN-45 (en D<sub>2</sub>O)

FIG. 3

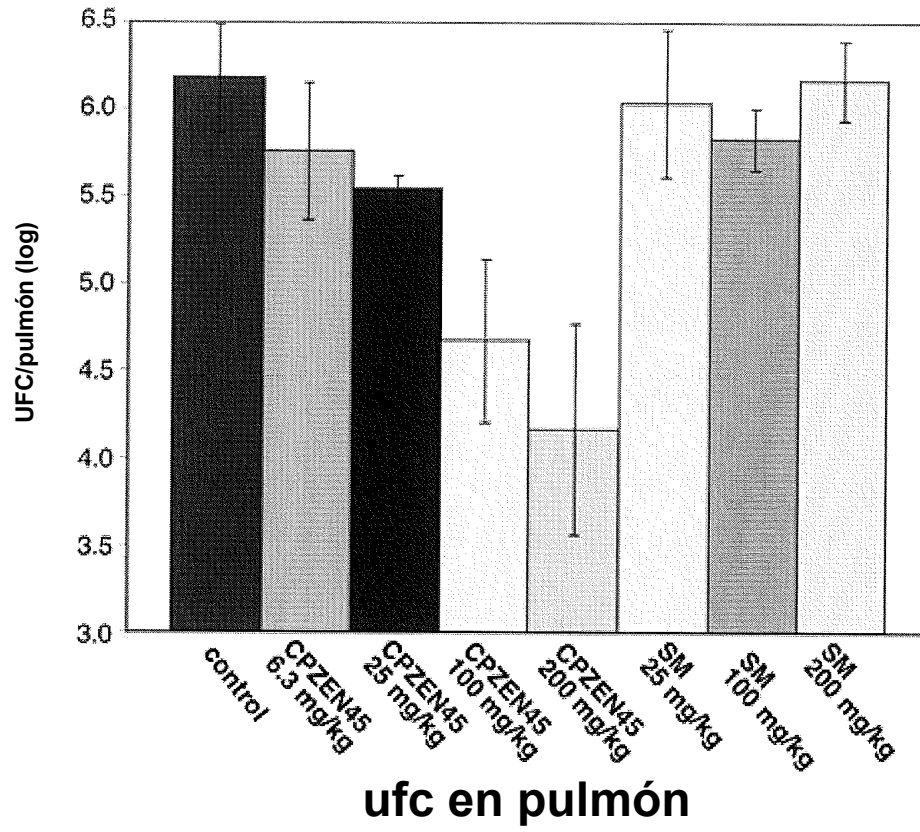


FIG. 4

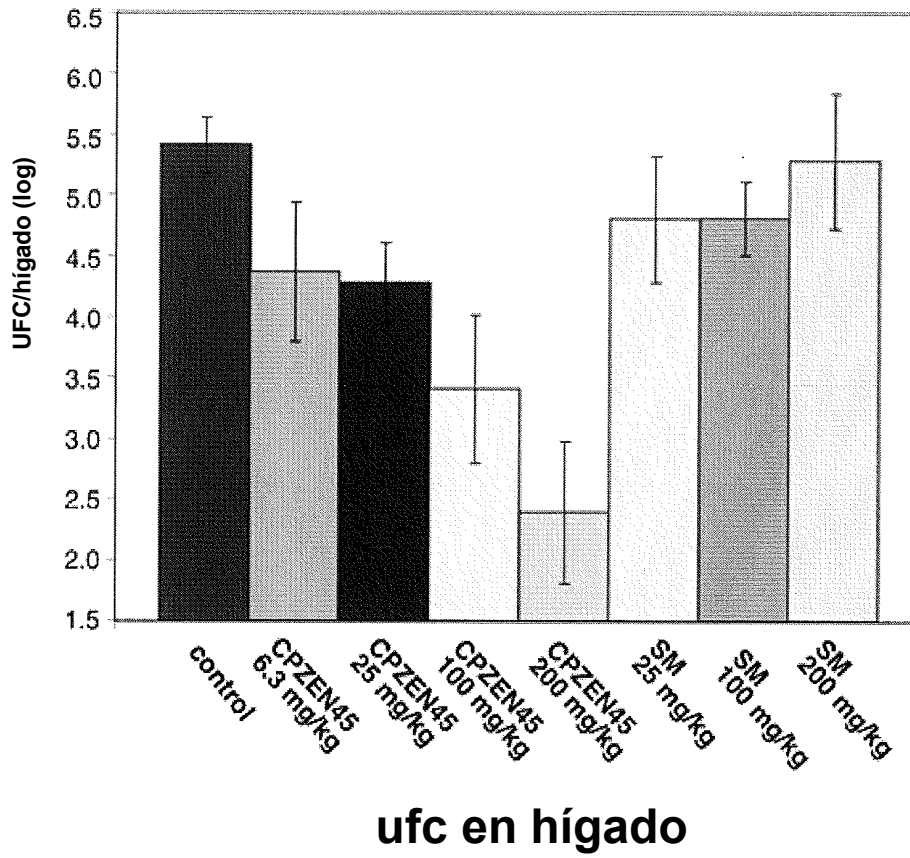


FIG. 5

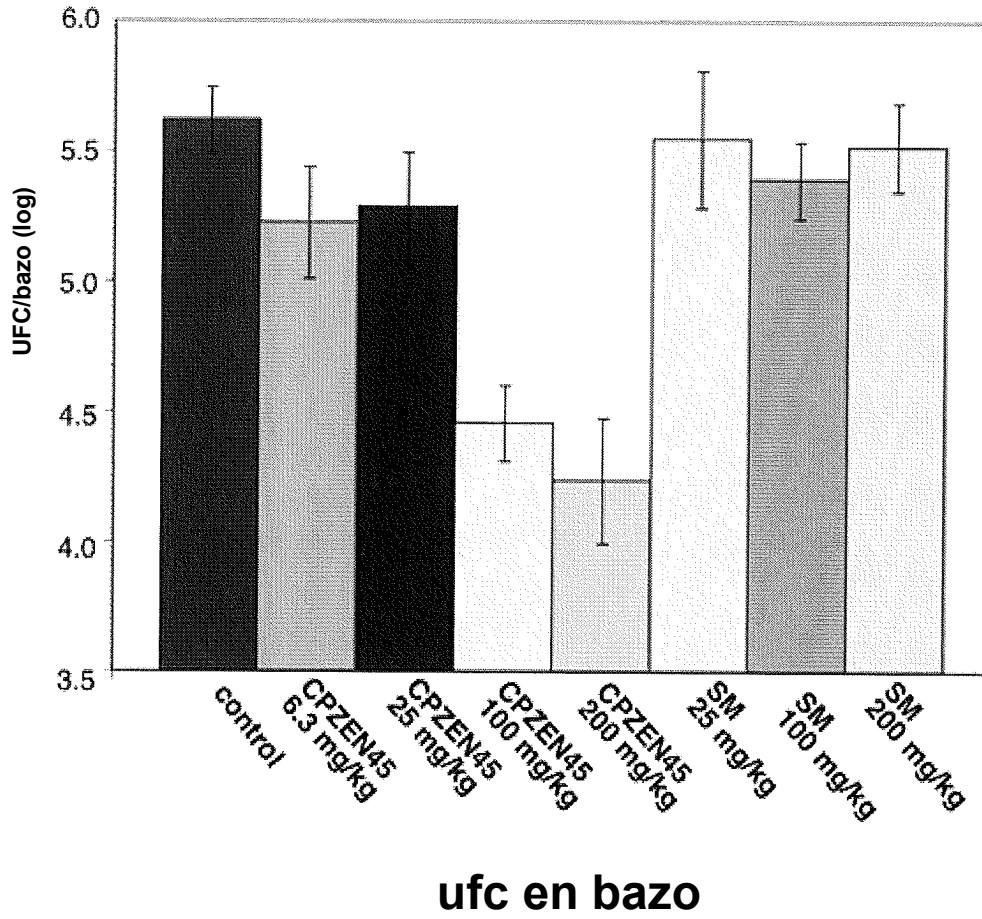
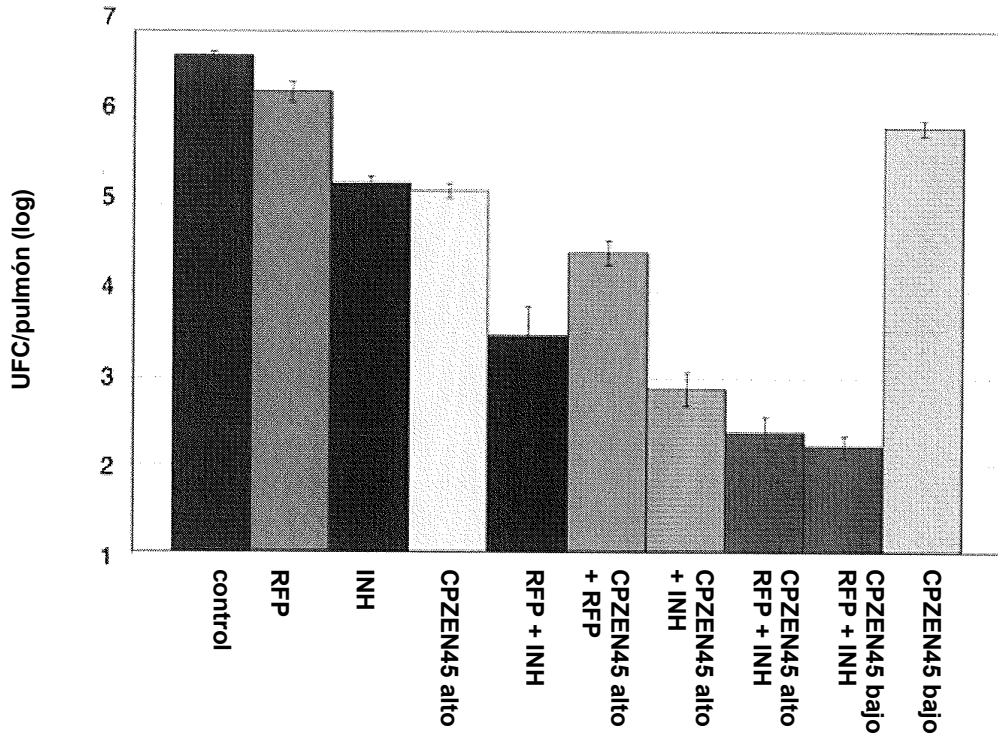


FIG. 6



ufc en pulmón



FIG. 7

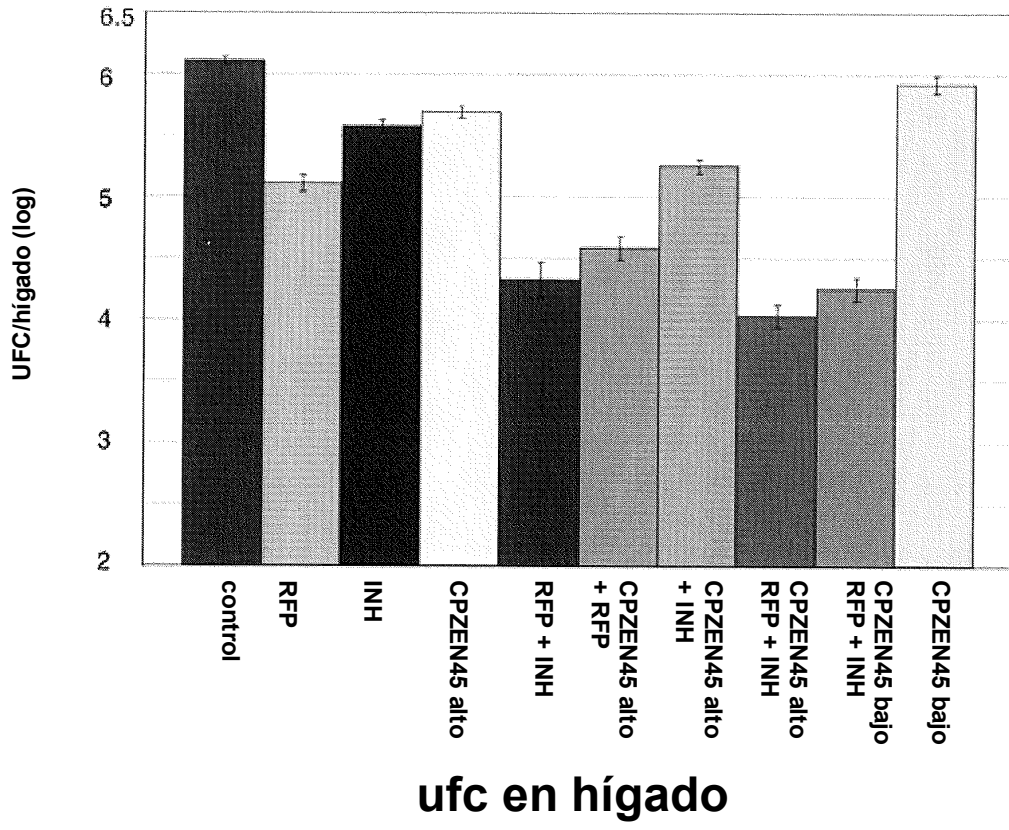


FIG. 8

