(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 608 047**

(51) Int. CI.:

A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/452 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 33/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2009 PCT/US2009/040251**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2009 WO09126912**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2009 E 09729990 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2265267**

(54) Título: **Composiciones que comprenden amina N-halogenada o N,N-dihalogenada para el tratamiento y profilaxis de infecciones broncopulmonares**

(30) Prioridad:

10.04.2008 US 43791 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2017

(73) Titular/es:

GOTTARDI, WALDEMAR (50.0%)
Hoher Weg 13
6020 Innsbruck, AT y
NAGL, MARKUS (50.0%)

(72) Inventor/es:

GOTTARDI, WALDEMAR;
NAGL, MARKUS;
NAJAFI, RAMIN;
WANG, LU;
JAIN, RAKESH, K.;
SHIAU, TIMOTHY, P.;
LOW, EDDY y
FRANCAVILLA, CHARLES

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Composiciones que comprenden amina N-halogenada o N,N-dihalogenada para el tratamiento y profilaxis de infecciones broncopulmonares

La presente solicitud reivindica prioridad a tenor de 35 U.S.C. § 119 a la Solicitud de Patente Provisional U.S. 61/043.791 presentada el 10 de abril de 2008.

Campo

La invención se refiere a composiciones antimicrobianas, antiinfecciosas y desinfectantes para el tratamiento y profilaxis de infecciones broncopulmonares. La invención se refiere, particularmente, a ciertas composiciones de aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas para el tratamiento y profilaxis de infecciones broncopulmonares en mamíferos, particularmente humanos.

Antecedentes

Las infecciones son un problema permanente en la medicina humana. Las infecciones de las vías respiratorias, incluyendo bronquitis y neumonía, son causadas principalmente por virus y bacterias, pero en las últimas décadas también las infecciones fúngicas han aumentado principalmente debido a los fármacos inmunosupresores que se usan para tratar el cáncer.

Muchos antibióticos están disponibles para tratar infecciones bacterianas, y menos fármacos para tratar infecciones virales y fúngicas. Un problema con los antibióticos, particularmente con los fármacos antivirales y antifúngicos, es la resistencia antimicrobiana. Algunas bacterias contienen genes de resistencia a múltiples fármacos y pueden tratarse con éxito solamente con unos cuantos antibióticos disponibles. Recientemente, tales genes también se han encontrado en hongos, y un número significativo de pacientes inmunosuprimidos mueren de infecciones por hongos que se adquieren a través de la vía aérea. Hasta la fecha, solamente unos pocos virus pueden ser tratados con agentes antivirales específicos.

Los antisépticos son activos frente a un amplio espectro de agentes patógenos que incluyen usualmente todas las clases mencionadas de agentes patógenos. Si se usan antisépticos en concentraciones suficientes, no se produce resistencia adquirida (es decir, resistencia que se desarrolla durante la aplicación repetida de la misma sustancia). Esto se debe al mecanismo de reacción inespecífico de la mayoría de los antisépticos, y es una ventaja por encima de los antibióticos. Sin embargo, los antisépticos son mucho más tóxicos que los antibióticos, de modo que no pueden aplicarse sistémicamente (es decir, intravenosa, oral, intraarterial). Solamente es posible la aplicación tópica en la piel y en las membranas mucosas. Hay lugares delicados donde no se pueden aplicar todos los antisépticos, por ejemplo, el ojo, las cavidades corporales tales como los senos paranasales y la vejiga urinaria.

Las áreas especiales son las vías respiratorias más profundas, particularmente el sistema broncopulmonar, que consiste de bronquios, bronquiolos y alvéolos. Los antisépticos no se usan tras la inhalación, ya que no se toleran concentraciones significativas debido a reacciones irritativas o tóxicas, o reabsorción sistémica considerable (por ejemplo, alcoholes, yodo). Por ejemplo, se ha demostrado que la cloramina T causa síntomas asmáticos e inflamatorios después de la aplicación por inhalación.

El documento WO 2006/081392 A1 divulga el uso de aminoácidos N-halogenados y N,N-dihalogenados y sales de amonio de los mismos en el tratamiento de infecciones pulmonares. El documento WO 2005/020896 A2 divulga el uso de aminoácidos N,N-dihalogenados y sales de amonio de los mismos en el tratamiento de infecciones pulmonares. El documento WO 2007/044559 A1 divulga el uso de aminoácidos N-halogenados y N,N-dihalogenados y sales de amonio de los mismos en el tratamiento de la neumonía asociada al ventilador. El documento WO 02/22118 A1 divulga una composición que contiene N-clorotaurina para tratar bronquitis y neumonía causada por infecciones fúngicas. Witko-Sarsat et al. (1995), Am J Respir Crit Care Med; 152(6 Pt 1):1910-6, describe que los niveles incrementados de cloraminas están asociados con mejores puntuaciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística.

Por lo tanto, se necesitan nuevas composiciones para el tratamiento de infecciones del sistema broncopulmonar que pueden aplicarse por vía tópica, que tengan una actividad suficiente frente a los patógenos causantes, que no induzcan resistencia de los patógenos y que sean bien toleradas por inhalación.

Sumario

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto se divulga una composición para el tratamiento o profilaxis de una infección broncopulmonar en un mamífero, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas o mezclas de las mismas. Como se usa en la presente memoria en todos los

aspectos, los términos "amina(s) N-halogenada(s)" y "amina(s) N,N-halogenada(s)" incluyen análogos y derivados de los mismos y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos anteriores. Como se usa en la presente memoria, en ciertas realizaciones, la cláusula "amina N-halogenada y amina N,N-dihalogenada" también incluye una mezcla de los mismos.

En diversas realizaciones, el halógeno de la amina N-halogenada o N,N-dihalogenada es cloro. El halógeno podría ser cualquier elemento del grupo 17 tal como flúor, bromo o yodo.

Una amina N-halogenada o N,N-dihalogenada puede ser un derivado de una proteína, péptido o aminoácido, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Adicionalmente, la amina puede derivarse de al menos uno de un ácido α-amino-carbónico (también denominado en la presente memoria como α-aminoácido o ácido α-amino carboxílico, tal como glicina, alanina, leucina), un ácido β-amino-carbónico (Por ejemplo, β-alanina), un ácido α-amino sulfónico (por ejemplo, ácido aminometanosulfónico), un ácido β-amino sulfónico (por ejemplo taurina y sus derivados alquilados en un carbono, por ejemplo dimetiltaurina) y una amina alifática (por ejemplo, etilamina). En ciertas realizaciones, la amina N-halogenada o N,N-dihalogenada puede ser N-clorotaurina (NCT) o N,N-diclorotaurina (NDCT), o una mezcla de los mismos, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo una sal alcalina, tal como la sal de sodio.

Las composiciones de la divulgación comprenden una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas a una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso por volumen, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, por ejemplo aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1% de ingrediente activo.

En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas en combinación con una sal de amonio, por ejemplo cloruro de amonio. Un ejemplo es una combinación de NCT y/o NDCT (o sus derivados), con cloruro de amonio. Cada uno de los constituyentes de la composición combinada (es decir, una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas y la sal de amonio) puede estar en una concentración de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 1%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%. La relación para la una o más aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas a la sal de amonio puede ser de aproximadamente 1:1. Para algunas aplicaciones, la relación de una o más aminas N-halogenadas o N,N-deshalogenadas a la sal de amonio puede ser de aproximadamente 1:0,1.

En otro aspecto, se pueden usar una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección broncopulmonar.

Por ejemplo, una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una infección broncopulmonar puede dar como resultado composiciones que comprenden una o más aminas N-halogenados o N,N-dihalogenadas a una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso por volumen; por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%; por ejemplo aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1% de ingrediente activo.

En otro aspecto, las composiciones comprenden una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas en combinación con una sal de amonio; por ejemplo cloruro de amonio. Por ejemplo, NCT y/o NDCT, o sus derivados alquilados pueden combinarse con cloruro de amonio. Cada uno de los constituyentes de la composición combinada (es decir, una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas y la sal de amonio) puede estar en una concentración de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 1%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%. La relación de una o más aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas a la sal de amonio puede ser de aproximadamente 1:1. Para algunas aplicaciones, la relación de una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas a la sal de amonio puede ser de aproximadamente 1:0,1.

En un aspecto, se divulga un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una infección broncopulmonar en un mamífero, el procedimiento comprende administrar a un mamífero que necesita tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas. En otro aspecto, se divulga un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad pulmonar obstructiva en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas. En otro aspecto, se divulga un procedimiento para tratar la fibrosis quística en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas. En aún otro aspecto, se divulga un procedimiento para tratar o prevenir infecciones asociadas a ventilador en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas.

En todos los procedimientos anteriores, las composiciones se pueden administrar por inhalación. En ciertas realizaciones, el sujeto mamífero puede estar comprometido inmunológicamente.

Se entiende que cualquier aspecto, característica o realización de la invención se puede combinar con cualquier otro aspecto, característica o realización de la invención. Otros aspectos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

Las figuras que no pertenecen a la invención son solamente para propósitos ilustrativos.

La figura 1 presenta presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) de los cerdos durante el período de inhalación en el Ejemplo 1 (valores medios ± SEM de 6-7 cerdos, p = 0,014 entre el control y el grupo NCT al 1% + NH_4Cl al 1%, p > 0,05 entre todos los otros grupos).

La figura 2 presenta la presión de la arteria pulmonar (PAP) de cerdos durante el período de inhalación en el Ejemplo 4 (valores medios ± SEM de 6-7 animales, p < 0,01 para NCT al 1% = NH_4Cl al 1% y NCT al 5% comparado con solución salina y NCT al 1%; P> 0,05 entre solución salina y NCT 1%).

Descripción detallada

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

Definiciones

Como se utiliza de acuerdo con la presente divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, ramificado o de cadena lineal derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono de un alcano parental. Los grupos alquilo incluyen metilo; etilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo; pentilos; hexilos; octilos; dodecilos; octadecilos. Un grupo alquilo comprende de 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, o, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquilcicloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un radical cicloalquilo, como se define en la presente memoria. Los grupos alquilcicloalquilo incluyen metilciclopentilo, metilciclobutilo, etilciclohexilo. Un grupo alquilcicloalquilo comprende de 4 a aproximadamente 32 átomos de carbono, es decir, el grupo alquilo puede comprender de 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono y el grupo cicloalquilo puede comprender de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

"Ingrediente activo" se refiere a un compuesto de Fórmula I, IA, IB, IC, ID, o una sal del mismo.

"Acilo" se refiere a un radical -C(=O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo como se define en la presente memoria, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo, bencilcarbonilo.

"Acilamino" (o alternativamente "acilamido") se refiere a un radical -NR'C(=O)R, donde R' y R son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, tal como se define en la presente memoria, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen formilamino, acetilamino (es decir, acetamido), ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino (es decir, benzamido), bencilcarbonilamino.

"Aciloxi" se refiere a un radical -OC(=O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, como se define en la presente memoria, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen acetiloxi (o acetoxi), butanoiloxi, benzoiloxi.

“Alcoxi” se refiere a un radical -OR en el que R representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi.

“Alcoxicarbonilo” se refiere a un radical -C(=O)-alcoxi en el que alcoxi es como se define en la presente memoria.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un radical -$S(=O)_2R$ en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria. Ejemplos representativos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo.

“Arilo” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que puede ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí, enlazados covalentemente o enlazados a un grupo común tal como una unidad estructural metileno o etileno. Los grupos arilo incluyen grupos derivados de, acenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, bifenilo, criseno, ciclopentadieno, difenilmetilo, fluoranteno, fluoreno, indano, indeno, naftaleno, pentaleno, perileno, fenaleno, fenantreno, pireno, trifenileno. Un grupo arilo comprende de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 6 a 10 átomos de carbono.

“Arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono es reemplazado por un grupo arilo. Los grupos arilalquilo incluyen bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-fenileten-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftileten-1-ilo, naftobencil, 2-naftofeniletan-1-ilo. Cuando se pretenden unidades estructurales alquilo específicos, se puede utilizar la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. Un grupo arilalquilo comprende de 7 a aproximadamente 42 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo alquilo puede comprender de 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono y el grupo arilo puede comprender de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

"Infecciones broncopulmonares" se refiere a infecciones tanto de los pasajes de aire que conducen a los pulmones como de los propios pulmones e incluye, sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva, fibrosis quística e infecciones asociadas a ventilador.

"Carbonato" se refiere al grupo CO_3^{2-}.

"Carboxilato "se refiere al grupo RCO_2-, en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, o heteroarilo como se define en la presente memoria, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria.

"Carbamoilo" se refiere al radical -$C(=O)N(R)_2$ en el que cada grupo R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo como se define en la presente memoria, que puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria.

“Compuestos” como se usan en la presente memoria se refiere a cualquiera de los compuestos abarcados por compuestos N-halogenados y N,N-dihalogenados de fórmulas I, IA, IB, IC e ID como se divulga en la presente memoria. Estos compuestos también se denominan en la presente memoria haloaminas. En un aspecto de la presente divulgación, las haloaminas excluyen la cloramina-T. Los compuestos pueden ser catiónicos, o en forma de sal. Los compuestos pueden ser identificados bien sea por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. De acuerdo con lo anterior, cuando no se especifica la estereoquímica en los centros quirales, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todas las configuraciones posibles en esos centros quirales incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura**,** enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautómeras incluyendo la forma enol, la forma ceto y sus mezclas. De acuerdo con lo anterior, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todas las formas tautómeras posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas y como N-óxidos. En general, las formas hidratadas, solvatada y N-óxido están dentro del alcance de la presente divulgación. Además, debe entenderse, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, que los soportes indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical alquilo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano. Un grupo cicloalquilo comprende de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 10 átomos de carbono, o, por ejemplo, de 3 a 6 átomos de carbono.

"Cantidad efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar o prevenir una infección broncopulmonar o contaminación, es suficiente para efectuar tal tratamiento o prevención. La "cantidad efectiva" variará dependiendo del compuesto, la gravedad de la condición que causa la infección microbiana y la edad, peso, etc., del paciente que a tratar.

"Grupo extractor de electrones" se refiere a átomos o grupos funcionales que son electronegativos ya sea a través de un efecto de resonancia o de un efecto inductivo. Ejemplos de tales átomos y grupos funcionales incluyen -

CO_2R^0, --NO_2, --SO_3R^0, --$PO_3R^0R^{00}$, ciano, halógeno (F, Cl, Br, I) y haloalquilo, en el que R^0 y R^{00} son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, o grupo cicloheteroalquilo, como se define en la presente memoria, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Haluro" se refiere a un halógeno que porta una carga negativa, incluyendo fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro.

"Halo" se refiere a un halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo.

“Heteroalquilo” se refiere a un radical alquilo en el cual uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen cada uno independientemente con el mismo o diferentes grupos heteroatómicos. Los grupos heteroatómicos incluyen --NR^0--, --O--, --S--, --PH--,-$P(O)_2$--, --S(O)--, --$S(O)_2$--, en el que R^0 se define más arriba. Los grupos heteroalquilo incluyen -O-CH_3, -CH_2-O-CH_3, -S-CH_3, -CH_2-S-CH_3,-NR^0-CH_3, -CH_2-NR^{00}-CH_3, en los que R^0 y R^{00} se definen más arriba. Un grupo heteroalquilo puede comprender de 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono y hetero átomos, por ejemplo, de 1 a 22 átomos de carbono y heteroátomos, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono y hetero átomos, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y heteroátomos.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo arilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen cada uno independientemente con el mismo o diferentes grupos heteroatómicos. Los grupos heteroatómicos típicos incluyen --N--, --O--, --S--, and --NR^0--, en los que R^0 se define más arriba. Los grupos heteroarilo típicos incluyen grupos derivados de acridina, carbazol, carbolina, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno. Un grupo heteroarilo comprende de 5 a aproximadamente 20 átomos, por ejemplo, de 5 a 20 átomos, por ejemplo, de 5 a 10 átomos.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un radical cicloalquilo insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen N, P, O, S, etc. Los grupos heterocicloalquilo típicos incluyen grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina. El grupo heterocicloalquilo comprende entre 3 y 10 átomos de carbono.

"Hidroxi" se refiere al grupo OH.

"Microbiano" se refiere a bacterias, hongos (incluyendo, por ejemplo, levadura) o virus.

"Fosfato" se refiere al grupo $(R)_nPO_4^{(3-n)}$-, en el que n es 0, 1 o 2 y R puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heteroarilo como se define en la presente memoria, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Paciente" se refiere a un mamífero (incluyendo, por ejemplo, un humano), o un ave (que incluye, por ejemplo, un pollo).

"Farmacéuticamente aceptable" significa aquello que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye aquello que es aceptable para uso farmacéutico tanto veterinario como humano.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptonico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye ya sea por un ion metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ion de tierra alcalina o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina. Puede encontrarse una lista representativa de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), pág. 732, Tabla 38-5.

"Portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable con el que se combina un compuesto para su administración.

"Composición farmacéutica" tal como se utiliza en la presente memoria comprende uno o más compuestos de fórmulas I, IA, IB, IC o ID, compuestos específicos abarcados por esta fórmula y un portador farmacéuticamente aceptable.

"Prevenir", "que previene" y "prevención" de una infección microbiana se refiere a reducir el riesgo de que un paciente desarrolle una infección microbiana, o reducir la frecuencia o gravedad de una infección microbiana en un paciente.

"Sal" se refiere a un catión o anión (por ejemplo, un compuesto catiónico o aniónico de fórmulas I, IA, IB, IC e ID) acoplado con un anión o un catión, ya sea en solución o como un sólido. Las sales incluyen sales farmacéuticamente aceptables, así como formas de adición de solvente (solvatos) de la misma sal. A menos que se especifique en los esquemas de reacción, en los que ciertos compuestos descritos en la presente memoria se denominan o representan como una sal particular (por ejemplo, el cloruro), todas las otras formas de sal están dentro del alcance de esta divulgación.

"Sulfato" se refiere al grupo $-OSO_3H$ o SO_4^{2-}.

"Sulfonato" se refiere al grupo $-OSO_2R$, en el que R puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo o heteroarilo.

Un grupo "sustituido" se refiere a un grupo en el que de 1 a aproximadamente 5 (por ejemplo, de 1 a 5, por ejemplo, de 1 a 3) hidrógenos se reemplazan con un sustituyente tal como un acilo, alcoxi, alquilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonil" amino, aciloxi, arilo, carboxilo, carbamoilo, cicloalquilo, halo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroarilo, oxo, hidroxi, acilamino, grupo extractor de electrones o una combinación de los mismos En ciertos aspectos, los sustituyentes incluyen, sin limitación, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo, metoxi, fenilo y carboxilo.

Compuestos

La presente divulgación se refiere a aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas y su uso en el tratamiento y profilaxis de infecciones broncopulmonares y otras condiciones en mamíferos.

Una realización de la presente divulgación se refiere a compuestos N-halogenados y N,N-dihalogenados de fórmula (I):

$A\text{-}C(R^1R^2)R(CH_2)_nC(R^3R^4)\text{-}Y\text{-}Z$ (I)

o un derivado del mismo, siendo dicho derivado seleccionado del grupo que consiste en sales, ésteres y amidas farmacéiticamente aceptables com (C_1-C_6)alcanoles, en el que

A es hidrógeno, HalNH- o Hal_2N-;

Hal es un halógeno seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo;

R^1 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, y -COOH;

R^2 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R es un enlace sencillo carbono-carbono o un radical cicloalquileno divalente con tres a seis átomos de carbono, n es 0 o un entero de 1 a 13;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -NHHal, $NHal_2$, y un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

Y se selecciona de un grupo que consiste en

un enlace sencillo; -O-; un grupo (C_{1-18})alquilo divalente en el que, opcionalmente, uno o dos grupos metileno se reemplazan por un grupo metileno mono- o disustituido;

y un grupo (C_{1-18})heteroalquilo divalente en el que el grupo (C_{1-18})heteroalquilo divalente es un grupo (C_{1-18})alquilo divalente en el que, opcionalmente, uno o dos grupos metileno se reemplazan con 1 o 2 -NR'-, -O-, -S-, -S(=O)-, >C=O, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NR'-, -NR'C(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-S(=O)_2NR'$-, $-S(=O)_2NH$-, $-NR'S(=O)_2$- o $-NHS(=O)_2$-;

R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, Cl, Br, (C_{1-5})alquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{6-10})arilo, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilo, (C_{1-5})alquilNHC(=O)-, (C_{1-5})alcoxiC(=O)-, $R^aR^bNC(=O)$-, (C_{1-5})alquilC(=O)-, (C_{6-10})arilC=O)-, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilC(=O)-, (C_{6-14})arilo, heteroarilo que comprende 4 a 10 átomos en el anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo, y heterocicloalquilo que contiene 2-10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, (C_{1-5})alquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{1-5})alquilNHC(=O)-, (C_{1-5})alquilC(=O)-, (C_{6-14})arilo, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilo, heteroarilo que comprende 4 a 10 átomos en el anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo, o heterocicloalquil(C_{1-4}) alquilo, el grupo heterocicloalquilo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$,$-P(=O)(OH)_2$, $-B(OH)_2$, $-[X(R^5)(R^6)R^7]Q$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)_2NHC(=O)Re$, $S(=O)_2OC(=O)NR^cR^d$, $-S(=O)_2NR^cC(=O)NR^cR^d$ y $-S(=O)_2(N=)C(OH)NR^cR^d$ en el que R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno o se selecciona independientemente del grupo que consiste en (C_{1-5})alquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{1-5})alquilNHC(=O)-, (C_{1-5})alquilC(=O)-, (C_{6-10})arilC=O)-, (C_{6-10})aril(C_{1-4})C(=O)-, (C_{6-14})arilo, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilo, heteroarilo que comprende 4 a 10 átomos en el anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo, y heterocicloalquilo que contiene 2-10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S, y Re es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste en (C_{1-5})alquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{6-14})arilo, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilo, heteroarilo que comprende 4 a 10 átomos en el anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo, y heterocicloalquilo que contiene 2-10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; o una sal, un óxido de amina del mismo, o un derivado o un bioisóster o un profármaco del mismo;

X se selecciona del grupo que consiste en N, P, y S;

Q es un contra-anión o está ausente;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o R^5 y R^6 junto con el átomo de X al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R^7 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, y puede además ser O cuando X es N, con la condición de que R^7 esté ausente cuando X es S; y con la condición de que si R es un radical cicloalquileno divalente, n no excederá el entero 11.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos N-halogenados y N,N-dihalogenados de fórmula (IA)

$A\text{-}C(R^1R^2)R(CH_2)_nC(R^3R^4)\text{-}Y\text{-}Z$ (IA)

o un derivado del mismo, siendo dicho derivado seleccionado del grupo que consiste en sales, ésteres y amidas farmacéiticamente aceptables com (C_{1-6})alcanoles, en el que

A es hidrógeno, Hal_2N-, o HalHN;

Hal es halógeno seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo;

R^1 es hidrógeno, (C_{1-6})alquilo o el grupo -COOH;

R^2 es hidrógeno o (C_{1-6})alquilo, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo (C_{3-6})cicloalquilo ;

R es un enlace sencillo carbono-carbono o un radical cicloalquileno divalente con tres a seis átomos de carbono;

n es 0 to 13,

R^3 es hidrógeno, (C_{1-6})alquilo, -NHHal, o $NHal_2$;

R^4 es hidrógeno o (C_{1-6})alquilo;

Y es un enlace sencillo;

y Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$,$-P(=O)(OH)_2$ y $-B(OH)_2$.

Dentro de este aspecto, si R es un radical cicloalquileno divalente n no excederá el entero 11. Esto es, n puede ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11. En otras palabras, un aminoácido que incluye un grupo ácido Z tendrá hasta 16

átomos en cadena. En el radical cicloalquileno divalente o en el radical divalente -$(CH_2)_n$- un hidrógeno puede estar sustituido con $NHal_2$. Los compuestos de fórmula (IA) pueden contener hasta un total de tres grupos grupos $NHal_2$ o -NHHal, por ejemplo, uno o dos grupos -$NHal_2$ o -NHHal. En ciertos aspectos, los compuestos de fórmula (IA) contienen un grupo -$NHal_2$, que puede estar en la posición alfa, beta, gamma, delta, epsilon u omega de un R^1 ácido (si R^1 es -COOH) o grupo Z.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos N-halogenados y N,N-dihalogenados de fórmula (IB)

A-C(R^1R^2)-C(R^3R^4)-Y-Z (IB)

o derivados de los mismos, siendo dicho derivado seleccionado del grupo que consiste en sales, ésteres y amidas farmacéiticamente aceptables com (C_{1-6})alcanoles, en el que

A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, Hal_2N-, y HalHN;

Hal es halógeno seleccionado del grupo que consiste en cloro y bromo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en (C_{1-5})alquilo, heteroalquilo, halo(C_{1-5})alquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-3})alquilo, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilo, (C_{6-14})arilo, heteroarilo, y (C_{3-10})heterocicloalquilo, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un (C_{3-12}) cicloalquilo o (C_{3-12})heterocicloalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, (C_{1-5})alquilo, heteroalquilo, halo(C_{1-5})alquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{3-6})cicloalquil(C_{1-3})alquilo, (C_{6-10})aryyl(C_{1-4})alquilo, (C_{6-14})arilo, heteroarilo, y (C_{3-10}) heterocicloalquilo, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un (C_{3-12}) cicloalquilo, o (C_{3-12}) heterocicloalquilo;

Y se selecciona de un grupo que consiste en enlace sencillo, -O-, un grupo (C_{1-18})alquilo divalente en el que opcionalmente uno o dos grupos metileno se reemplazan con un grupo metileno mono- o disustituido, y un grupo (C_{1-18})heteroalquilo; con la condición de que cuando R^1 es (C_{1-5})alquilo o cuando R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un (C_{3-6})cicloalquilo, entonces Y debe ser -O- o un grupo (C_{1-18}) alquilo divalente en el que uno o dos grupos metileno se reemplazan con un grupo metileno sustituido o Y debe ser un grupo (C_{1-18})heteroalquilo divalente en el que el grupo (C_{1-18}) heteroalquilo es un grupo (C_{1-18})alquilo en el que uno o dos grupos metileno se reemplazan con uno por -NR'-, -O-, -S-, -S(=O)- o -$S(=O)_2$-;

R' es hidrógeno o se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, (C_{1-5})alquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{6-10})arilo, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilo, (C_{1-5})alquilNHC(=O)-, (C_{1-5})alcoxiC(=O)-, R^aR^bNC(=O)-, (C_{1-5})alquilC(=O)-, (C_{6-10})arilC=O)-, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilC(=O)-, (C_{6-14})arilo, heteroarilo que comprende 4 a 10 átomos en el anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo, y heterocicloalquilo que contiene 2-10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, (C_{1-5})alquilo, (C_{3-6})cicloalquilo, (C_{1-5})alquilNHC(=O)-, (C_{1-5})alquilC(=O)-, (C_{6-14})arilo, (C_{6-10})aril(C_{1-4})alquilo, heteroarilo que comprende 4 a 10 átomos en el anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N en el anillo, o heterocicloalquil(C_{1-4}) alquilo, el grupo heterocicloalquilo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; y

Z se selecciona del grupo que consiste en -SO_3H, -SO_2NH_2, -$P(=O)(OH)_2$, una sal o éster del mismo, y un isómero ácido del mismo, pero no -C(=O)OH.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (IB), en la que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema de anillos con 4 a 7 miembros de anillo de carbono, en los que opcionalmente uno o dos miembros de anillo son nitrógeno .

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos N-halogenados y N,N-dihalogenados de fórmula (IC)

A-C(R^1R^2)$(CH_2)_n$Y$(CH_2)_m$-Z (IC)

o un derivado del mismo, siendo dicho derivado seleccionado del grupo que consiste en sales, ésteres y amidas farmacéiticamente aceptables com (C_1-C_6)alcanoles, en el que:

A es HalHN- o Hal_2N-;

Hal es halógeno seleccionado del grupo que consiste en cloro y bromo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, --O--, --CF_2--, --CHF--,-C(=O)--, --C(=O)O--, --OC(=O)--, --C(=O)NR^a--, --NR^aC(=O)--, --P(=O)(OR^b)O--, -OP(=O)(OR^b)-, --P(=O)(OR^b)NR^c--, --NR^cP(=O)(OR^b)--, -- $S(=O)_2$,-$S(=O)_2O$--,--$OS(=O)_2$--, --$S(=O)_2NR^d$--, --$NR^dS(=O)_2$--, o heteroarilo;

R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y opcionalmente alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo sustituido;

Z es -[$X(R^5)(R^6)R^7$]Q,

X es N, P, o S;

Q es un contraión o está ausente;

R^5, R^6, y R^7 se definen como en la fórmula (I) más arriba;

n es 0 o es un entero de 1 a 12; y m es un entero de 1 a 12.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a los siguientes compuestos N-halogenados y N,N-dihalogenados de fórmula (ID) o un derivado dfe los mismos; siendo el derivado seleccionado del grupo que consiste en sales y ésteres farmacéuticamente aceptables con (C_1-C_6)alcanoles:

A-$C(R_1R_2)(CH_2)_nC(R^3R^4)$-Z (ID)

o un derivado del mismo, siendo dicho derivado seleccionado del grupo que consiste en sales, ésteres y amidas farmacéiticamente aceptables com (C_{1-6})alcanoles, en el que:

A es hidrógeno, HalNH- o Hal_2N-;

Hal es halógeno seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo (C_{3-6})cicloalquilo .

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, y un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

Z se selecciona del grupo que consiste en, -SO_3H, -SO_2NH_2, -P(=O)($OH)_2$,-$B(OH)_2$, y -[$X(R^5)(R^6)R^7$]Q;

X se selecciona del grupo que consiste en N, P, y S;

Q es un contra-anión o está ausente;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o R^5 y R^6 junto con el átomo de X al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y R^7 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, y puede además ser O cuando X es N, con la condición de que R^7 esté ausente cuando X es S; y n es 0 o un entero de 1 a 6.

En otros aspectos, las composiciones descritas más arriba incluyen los siguientes compuestos o un derivado de los mismos; siendo dicho derivado seleccionado del grupo que consiste en sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables con (C_1-C_6)alcanoles:

N,N-diclorotaurina;

N,N-dicloro-2-metiltaurina;

N,N-dicloro-2,2,3,3-tetrametil-ß-alanina;

N,N-dicloro-2,2-dimetiltaurina;

N,N-dicloro-1,1,2,2-tetrametiltaurina;

N,N-dibromo-2,2-dimetiltaurina;

N,N-dibromo-1,1,2,2-tetrametiltaurina;

N,N-diyodotaurina;

N,N-dicloro-3,3-dimetilhomotaurina;

ácido N,N-dicloro-2-metil-2-amino-etanosulfónico; y

ácido N,N-dicloro-1-metil-etanosulfónico,

ácido N,N-dicloro amino-trimetilen fosfónico;

ácido N,N-dibromo-2-amino-5-fosfonopantanoico;

diésteres de ácido N,N-dicloro amino-etilfosfónico, tales como el dietiléster;

ácido N,N-dicloro-1-amino-1-metiletano fosfónico;

ácido N,N-dicloro-1-amino-2-metiletano fosfónico;

ácido N,N-dicloro-1-amino-2-metilpropano fosfónico;

ácido N,N-dicloro-leucina fosfónico;

ácido N,N-dicloro-4-amino-4-fosfonobutírico;

ácido (±) N,N-dicloro-2-amino-5-fosfonovalérico;

ácido N,N-dicloro-$(+)_2$-amino-5-fosfonovalérico;

ácido N,N-dicloro d,1-2-amino-3-fosfonopropiónico;

ácido N,N-dicloro-2-amino-8-fosfonooctanoico;

ácido N,N-dicloro-leucina borónic;

ácido N,N-dicloro-β-alanina borónico;

N-clorotaurina;

N-cloro-2-metiltaurina;

N-cloro-2,2,3,3-tetrametil-ß-alanina;

N-cloro-2,2-dimetiltaurina;

N-cloro-1,1,2,2-tetrametiltaurina;

N-bromo-2,2-dimetiltaurina;

N-bromo-1,1,2,2-tetrametiltaurina;

N-yodotaurina;

N-cloro-3,3-dimetilhomotaurina;

ácido N-cloro-2-metil-2-amino-etanosulfónico; y

ácido N-cloro-1-metil-etanosulfónico acid,

N-cloro amino-trimetilen fosfónico;

ácido N-bromo-2-amino-5-fosfonopantanoico;

diésteres de ácido N-cloro amino-etilfosfónico, tales como el dietiléster;

ácido N-cloro-1-amino-1-metiletano fosfónico;

ácido N-cloro-1-amino-2-metiletano fosfónico;

ácido N-cloro-1-amino-2-metilpropano fosfónico;

ácido N-cloro-leucina fosfónico;

ácido N-cloro-4-amino-4-fosfonobutírico;

ácido (6) N-cloro-2-amino-5-fosfonovalérico;

ácido N-cloro-$(+)_2$-amino-5-fosfonovalérico;

ácido N-cloro d,1-2-amino-3-fosfonopropiónico;

ácido N-cloro-2-amino-8-fosfonooctanoico;

ácido N-cloro-leucina borónico;

ácido N-cloro-β-alanina borónico;

ácido (1-(dicloroamino)ciclohexil)metanosulfónico;

ácido (1-(cloroamino)ciclohexil)metanosulfónico;

cloruro de 2-(cloroamino)-N,N,N-2-tetrametilpropan-1-amonio;

cloruro de 2-(dicloroamino)-N,N,N-2-tetrametilpropan-1-amonio;

cloruro de 3-(cloroamino)-N,N,N-3-tetrametilbutan-1-amonio;

cloruro de 3-(dicloroamino)-N,N,N-3-tetrametilbutan-1-amonio;

cloruro de 1-(2-(dicloroamino)-2-metilpropil)-1-metilpiperidinio;

cloruro de 1-(2-(cloroamino)-2-metilpropil)-1-metilpiperidinio;

cloruro de (2-(dicloroamino)-2-metilpropil)dimetilsulfonio;

cloruro de (2-(cloroamino)-2-metilpropil)dimetilsulfonio;

cloruro de (4-(dicloroamino)-4-metilpentil)trimetilfosfonio ;

cloruro de (4-(cloroamino)-4-metilpentil)trimetilfosfonio ;

cloruro de 3-(3-(dicloroamino)-3-metilbutilsulfonil)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio ;

cloruro de 3-(3-(cloroamino)-3-metilbutilsulfonil)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio ;

cloruro de 2-(3-(dicloroamino)-3-metilbutilsulfonil)-N,N,N-trimetiletanaminio ;

cloruro de 2-(3-(cloroamino)-3-metilbutilsulfonil)-N,N,N-trimetiletanaminio.

En otro aspecto, los compuestos de la presente divulgación se refieren a derivados HalHN- o Hal_2N- seleccionados del grupo constituido por (por ejemplo, glicina, alanina, leucina), un ácido β-amino-carbónico (por ejemplo, β-alanina), y ácido a-amino-sulfónico (por ejemplo, ácido aminometanosulfónico), un ácido β-amino sulfónico (por ejemplo, taurina y sus derivados alquilados en un carbono, por ejemplo, dimetiltaurina), y una amina alifática (por ejemplo, etilamina). En ciertos aspectos, la amina N-halogenada o N,N-dihalogenada es N-clorotaurina (NCT) o N,N-diclorotaurina (NDCT), o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas. En otro aspecto, la amina N-halogenada es NCT.

La presente divulgación provee una o más aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas en el tratamiento y profilaxis de infecciones broncopulmonares y otras condiciones en mamíferos. Tal como se usa en la presente memoria, los términos "amina(s) N-halogenada(s)" y "amina(s) N,N-dihalogenada(s)" incluyen análogos y derivados de los mismos

y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos anteriores. Las sales adecuadas pueden prepararse por procedimientos conocidos, incluyendo el procedimiento descrito en la solicitud de patente alemana 4041703 de Gottardi. Las sales adecuadas incluyen sales de sodio y potasio.

El halógeno de las aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas puede ser cualquier elemento del grupo 17, tal como flúor, cloro bromo o yodo.

La amina de las aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas puede ser cualesquier aminas incluyendo, por ejemplo, una proteína, péptido o aminoácido. Además, la amina puede derivarse de al menos uno de un ácido α-amino-carbónico (por ejemplo, glicina, alanina, leucina), un ácido β-amino-carbónico (por ejemplo, β-alanina), un ácido α-amino sulfónico (por ejemplo ácido aminometanosulfónico), un ácido β-amino sulfónico (por ejemplo, taurina y sus derivados alquilados en un carbono, por ejemplo, dimetiltaurina), y una amina alifática (por ejemplo, etilamina). La amina puede ser taurina. En ciertas realizaciones, una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas pueden ser N-clorotaurina (NCT) o N,N-diclorotaurina (NDCT), o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas. Por ejemplo, la amina N-halogenada puede ser NCT o su sal de sodio.

Solicitante se refiere a las solicitudes provisionales U.S. 60/989.274 (presentada el 20/11/2007), 60/992.167 (presentada el 4/12/2007), y 61/028.682 (presentada el 14 de febrero de 2008).

Composiciones y formulaciones

Las aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas pueden combinarse con una sal de amonio; por ejemplo cloruro de amonio. Esta combinación puede conducir a la formación de monocloramina en equilibrio que es lipofílica y penetra mejor en patógenos que la haloamina sola [Refs. 4,8].

Las aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas pueden ser sintetizadas por técnicas conocidas. Por ejemplo, la NCT se puede sintetizar como una sal de sodio cristalina en solución acuosa [Ref. 3]. De forma similar, la NDCT puede sintetizarse como se describe en las Ref. 16 y 17.

Las formulaciones de NCT y cloruro de amonio pueden sintetizarse como se describe en la Ref. 18.

En diversas realizaciones, las composiciones pueden incluir portadores farmacéuticamente aceptables, tales como tampones, estabilizadores, solventes, agentes conservantes, diluyentes, extensores y otras sustancias auxiliares o excipientes reconocidos. Una o más aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas pueden estar presentes en las composiciones a una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso por volumen, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, por ejemplo aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1%.

Las composiciones y procedimientos de la divulgación pueden incluir una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas en combinación con una sal de amonio, por ejemplo cloruro de amonio. Un ejemplo es una combinación de NCT y/o NDCT (o sus derivados), con cloruro de amonio. Cada uno de los constituyentes de la composición combinada (es decir, una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas y la sal de amonio) puede estar en una concentración de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 1%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%. La relación de una o más aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas a la sal de amonio puede ser de aproximadamente 1:1. Para algunas aplicaciones, la relación de una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas a la sal de amonio puede ser de aproximadamente 1:0,1.

Procedimientos de tratamiento

Los procedimientos de uso de composiciones que comprenden una o más de las aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas incluyen tratamiento o profilaxis de bronquitis, neumonía, otras infecciones broncopulmonares causadas por virus, bacterias, hongos, protozoos, esporas y/o gusanos, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), fibrosis quística e infecciones asociadas al ventilador. Las composiciones se pueden administrar a un sujeto mamífero de acuerdo con procedimientos conocidos. Para aplicaciones broncopulmonares, las composiciones pueden administrarse por inhalación o por lavado bronquial.

Una amina N-halogenada de ejemplo es NCT, el derivado N-cloro del aminoácido taurina, que es un oxidante de larga duración producido por leucocitos humanos durante la inflamación [Ref. 19]. La NCT puede ahorrar la capacidad de oxidación del ácido hipocloroso formado originalmente, que puede ser destoxificado por reacción con taurina (HOCl + taurina -N-clorotaurina + H_2O) [Ref. 20]. Además, la NCT puede subregular las citoquinas proinflamatorias y, por lo tanto, puede estar implicada en la terminación de la inflamación [Refs. 21-23].

La divulgación, en todos sus diversos aspectos y realizaciones, comprende una o más aminas N-halogenadas y N,N-deshalogenadas en el tratamiento y profilaxis de infecciones broncopulmonares y otras condiciones en mamíferos. Tal como se usa en la presente memoria, los términos "amina(s) N-halogenada(s)" y "amina(s) N,N-dihalogenada(s)" incluyen análogos y derivados de las mismas y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de

cualquiera de los compuestos anteriores. Los derivados incluyen derivados alquilados tales como N,N-dicloro-2,2-dimetil taurina. Las sales adecuadas pueden prepararse por procedimientos conocidos, incluyendo el procedimientos descrito en la solicitud de patente alemana 4041703 de Gottardi. Las sales adecuadas incluyen sales de sodio y potasio.

El halógeno de las aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas puede ser cualquier elemento del grupo 17, tal como flúor, cloro, bromo o yodo. En diversas realizaciones, una amina N-halogenada o N,N-dihalogenada puede ser un derivado de una proteína, péptido o aminoácido, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, la amina puede derivarse de al menos uno de un ácido α-amino-carbónico (también denominado α-aminoácido o ácido α-amino carboxílico, tal como glicina, alanina, leucina), un ácido β-amino-carbónico (Por ejemplo, β-alanina), un ácido α-amino sulfónico (por ejemplo, ácido aminometanosulfónico), un ácido β-amino sulfónico (por ejemplo taurina y sus derivados alquilados en un carbono, por ejemplo dimetiltaurina) y una amina alifática Por ejemplo, etilamina). En ciertas realizaciones, la amina N-halogenada o N,N-dihalogenada puede ser N-clorotaurina (NCT) o N,N-diclorotaurina (NDCT), o una mezcla de los mismos, o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, p. Una sal alcalina, tal como la sal sódica.

En ciertas realizaciones de la invención, la una o más aminas N-halogenadas o N,N-dihalogenadas son N-clorotaurina (NCT) o N,N-diclorotaurina (NDCT), o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En ciertas realizaciones, las composiciones y los procedimientos que utilizan una o más aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas también pueden comprender una sal de amonio; por ejemplo cloruro de amonio. La adición de una sal de amonio a la composición de aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas puede conducir a la formación de monocloramina en equilibrio que es lipofílica y penetra mejor en los patógenos que la haloamina sola [Ref. 4, 8].

Las aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas pueden ser sintetizadas por técnicas conocidas. Por ejemplo, la NCT se puede sintetizar como una sal de sodio cristalina en solución acuosa [Ref. 3]. De forma similar, la NDCT puede sintetizarse como se describe en las Ref. 16 y 17.

Las formulaciones de NCT y cloruro de amonio pueden sintetizarse como se describe en la Ref. 18.

En diversas realizaciones, las composiciones pueden incluir portadores farmacéuticamente aceptables, tales como tampones, estabilizadores, solventes, conservantes, diluyentes, extensores y otras sustancias auxiliares o excipientes reconocidos.

En ciertas realizaciones, la una o más aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas están presentes o son administradas a una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso por volumen; por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, por ejemplo aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1%. En las realizaciones, la relación de una o más aminas N-halogenadas y N,N-dihalogenadas a la sal de amonio puede ser de aproximadamente 1:1. Para algunas aplicaciones, la relación de una o más aminas N-halogenados o N,N-dihalogenadas a la sal de amonio puede ser aproximadamente 1:0,1.

También se describen en la presente memoria procedimientos para el tratamiento o profilaxis de bronquitis, neumonía, otras infecciones broncopulmonares causadas por virus, bacterias, hongos, protozoos, esporas y/o gusanos, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), fibrosis quística e infecciones asociadas a ventilador.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse a un sujeto mamífero de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse por inhalación, lavado bronquial, administración nasal o bucal. Se pueden usar otros procedimientos de administración conocidos por los expertos en la técnica.

Una amina N-halogenada de ejemplo es NCT, el derivado N-cloro del aminoácido taurina, que es un oxidante de larga duración producido por leucocitos humanos durante la inflamación [Ref. 19]. La NCT puede ahorrar la capacidad de oxidación del ácido hipocloroso formado originalmente, que puede ser destoxificado por reacción con taurina (HOCl + taurina -N-clorotaurina + H_20) [Ref. 20]. Además, la NCT puede disminuir la regulación de las citoquinas pro-inflamatorias y, por tanto, puede estar involucrado en la terminación de la inflamación [Refs. 21-23].

La NCT es relativamente segura y bien tolerada por los mamíferos. Por ejemplo, como oxidante moderado, la tolerabilidad de la solución acuosa al 1% de NCT por tejido humano y animal es buena. Esto se demostró en ojos de conejo y humanos [Ref. 26]. Además, se dispone de datos que indican la eficacia en la conjuntivitis infecciosa [Ref. 27]. En la otitis externa humana, la NCT fue más efectiva que un medicamento estándar [Ref. 28]. Un estudio piloto en rinosinusitis crónica demostró buena tolerabilidad [Ref. 29]. El tratamiento de las úlceras crurales revestidas purulentas con NCT causó significativamente menos dolor y fue menos tóxico que la cloramina T, el estándar durante décadas en el hospital Universitario [Ref. 30]. Es posible erradicar las bacterias de la vejiga urinaria con irrigaciones de NCT como se muestra en tres pacientes que sufren de inflamación con omniresistant Pseudomonas aeruginosa [Ref. 31]. Adicionalmente, la inyección transtimpanal de 0,1%, 1% y 10% de NCT en el oído medio de los ratones no causó daño del oído interno [Ref. 32]. Lo mismo ocurrió con cobayas en los quje se inyectaron

repetidamente 10 µl de 1% y 0,1% en el oído medio a través de un sistema de catéter implantado [Ref. 33]. La administración local de NCT inhibió la artritis séptica por Staphylococcus aureus en un modelo de ratón [Ref. 34]. En un estudio adicional, los ratones suizos toleraron hasta un ml de NCT al 1% por inyección intraperitoneal.

NCT y otras N-cloraminas tienen actividad antimicrobiana de amplio espectro incluyendo representantes de todas las clases de patógenos [Refs. 4-7 y 24] y pueden contribuir a la inactivación de patógenos in vivo [Ref. 26]. Debido al mecanismo oxidante inespecífico de la reacción, la resistencia de los patógenos no se induce mediante el tratamiento con NCT [Ref. 4]. Véase también Ref. 35.

Adicionalmente, ciertas N-cloraminas naturales no se descomponen en compuestos tóxicos (sobre todo NCT y otras N-haloaminas) y no se han observado signos de reabsorción sistémica en los estudios clínicos mencionados más ariba. Las N-cloraminas reaccionan con los agentes reductores de acuerdo con $R_2N\text{-}Cl + H+ + 2e- \rightarrow R_2\text{-}NH + Cl-$ en los que cada R es independientemente unidades estructurales como se define en las fórmulas (IA)-(ID) (por ejemplo, NCT convierte a los productos endógenos taurina y cloruro por la reacción: $ClHN\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}SO_3\text{-} + 2H+ + 2e- \rightarrow H_3N+\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}SO_3\text{-} + Cl-$). La ausencia de residuos y productos en descomposición puede ser una ventaja general de las haloaminas en comparación con otros agentes antimicrobianos.

Tolerabilidad de haloaminas inhaladas

A pesar del hecho de que las haloaminas, por ejemplo cloramina-T (N-cloro toluolsulfonamida), son conocidas por causar efectos irritanes y tóxicos cuando se inhalan [Refs. 1 y 2], se ha encontrado que NCT es bien tolerada en el sistema broncopulmonar por inhalación. Se diseñó un estudio para evaluar la tolerabilidad de las haloaminas inhaladas en un modelo de cerdo. Se usó NCT como haloamina representativa. Los cerdos anestesiados inhalaron soluciones de prueba de NCT al 1% (n = 7), NCT al 5% (n = 6) o NCT al 1% más cloruro de amonio al 1% (n = 6) y de solución salina al 0,9% como control (n = 7), respectivamente. Las aplicaciones se realizaron cada hora durante un período de tiempo de cuatro horas, es decir, cuatro inhalaciones en total, con 5 ml cada una. Una hora después de la última dosificación, los animales fueron sacrificados. Los parámetros de oxigenación de los animales tratados con NCT al 1% fueron similares a los de los controles tratados con solución salina. Sorprendentemente, algunos parámetros (diferencia alveolo-arterial de la presión parcial de oxígeno, presión de la arteria pulmonar) tendieron a dar resultados aún mejores en el grupo de NCT al 1% que en el grupo de solución salina. Las investigaciones histológicas no revelaron diferencia estadística entre los grupos de prueba y el grupo de solución salina. La adición de cloruro de amonio en la alta concentración aplicada de 1% a 1% de NCT provocó un impacto estadísticamente significativo en la oxigenación de la sangre, lo que requeriría un ajuste de la dosis. NCT al 5% también fue muy bien tolerado; solamente la presión de la arteria pulmonar fue mayor que en el grupo de control.

Además, tres voluntarios humanos que sufren de bronquitis viral inhalaron 5 ml de 1% de NCT durante 10 minutos 3 veces al día durante tres días. No hubo efectos colaterales detectables, en particular sin síntomas de broncoconstricción, tal como tos o disnea. De hecho, los pacientes experimentaron respiración más fácil, menos tos y menos expectoración. Un paciente que usualmente desarrolló bronquitis después de una faringitis no desarrolló bronquitis cuando utilizó NCT como tratamiento para faringitis.

Estos resultados muestran claramente que la NCT al 1% es muy bien tolerado en el sistema broncopulmonar por inhalación y puede aplicarse para tratar infecciones broncopulmonares, tales como bronquitis y neumonía. Particularmente, los pacientes que sufren de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que experimentan infecciones broncopulmonares repetidas se beneficiarían fuertemente de las inhalaciones de NCT.

Aplicaciones broncopulmonares para las halominas

Una aplicación broncopulmonar de ejempo para haloaminas es el tratamiento de pacientes que sufren de fibrosis quística. Debido a un defecto innato de un canal iónico, estos pacientes producen un moco muy viscoso en el pulmón [Ref. 9], haciendo que la expectoración de patógenos sea menos efectiva. En consecuencia, los pacientes pueden sufrir de infecciones repetidas sobre todo con bacterias. Después del tratamiento repetido con antibióticos, Pseudomonas aeruginosa a menudo permanece. La P. aeruginosa es una bacteria que es típicamente multirresistente contra los antibióticos [Ref. 10]. Las inhalaciones con haloaminas se pueden aplicar con éxito para tratar tales infecciones que amenazan la via porque las haloaminas son activas contra patógenos multirresistentes y no inducen resistencia. La NCT es una haloamina a modo de ejemplo que puede emplearse en composiciones y procedimientos según la invención para tratar infecciones broncopulmonares en pacientes que sufren de fibrosis quística.

Otra aplicación broncopulmonar de ejemplo para haloaminas es el tratamiento para pacientes que están predispuestos a infecciones broncopulmonares. Por ejemplo, el tratamiento para pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, SIDA) o pacientes inmunosuprimidos (por ejemplo, receptores de trasplante de órganos o pacientes con cáncer) puede realizarse con haloaminas (por ejemplo, NCT). En general, hoy en día, el cáncer se trata con fármacos inmunosupresores. En particular, las malignidades hematológicas (por ejemplo, la leucemia) a veces pueden ser curadas sólo por fármacos inmunosupresores fuertes y por irradiación. Debido a la toxicidad de esta terapia para la médula ósea, el trasplante de médula ósea es necesario inmediatamente después de este

tratamiento. Debido al agotamiento de los glóbulos blancos, estos pacientes son extremadamente propensos a infecciones que amenazan la vida, particularmente las infecciones de las vías respiratorias incluyendo el sistema broncopulmonar, dentro de las primeras semanas después del trasplante durante su hospitalización [Refs. 11-13]. Las infecciones bacterianas usualmente se pueden manejar con antibióticos, pero las infecciones fúngicas que ocurren unos días después de las bacterianas son en su mayoría amenazantes para la vida debido a su mayor resistencia contra la medicación antifúngica [Refs. 14,15]. Por lo tanto, la profilaxis de infecciones fúngicas se discute y se realiza en parte con la aplicación de fármacos intravenosos. La profilaxis inhalativa con haloaminas (por ejemplo, NCT) puede cubrir un amplio espectro de patógenos y, además, evitar muchos de los efectos secundarios de los fármacos intravenosos.

Otra aplicación broncopulmonar de ejemplo adicional para haloaminas es el tratamiento y prevención de infecciones asociadas a ventilador en pacientes críticamente enfermos que necesitan ventilación artificial. Las infecciones del sistema broncopulmonar son difíciles de evitar si se necesita ventilación continua durante largos períodos de tiempo. La profilaxis con, por ejemplo, una inhalación diaria con una haloamina puede reducir significativamente el número de tales infecciones. Por ejemplo, un tratamiento podría incluir una dosis de una haloamina (por ejemplo, NCT) durante un período de tiempo (por ejemplo, varios minutos diarios).

Después de la adaptación de la dosis, se puede usar una combinación de NCT y cloruro de amonio en todas las indicaciones y tratamientos anteriores.

Los compuestos N-halogenados y N,N-dihalogenados relacionados con la presente divulgación pueden usarse en lugar de NCT para tratar, prevenir y profilaxis de las diversas infecciones broncopulmonares que se han discutido anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1

Los cerdos anestesiados inhalaron soluciones de prueba de NCT al 1% (n = 7), NCT al 5% (n = 6) o NCT al 1% más cloruro de amonio al 1% (n = 6) y 0,9% de solución salina como control (n = 7), respectivamente. Las aplicaciones se realizaron cada hora durante un período de cuatro horas, es decir, 4 inhalaciones en total, con 5 ml cada una.

La presión arterial parcial de los valores de oxígeno (PaO_2) en la línea de base estaba dentro del rango normal en todos los animales sin ninguna diferencia intergrupal (97 mmHg ± 7,6), reflejando animales sanos, anestesiados y ventilados.

La PaO_2 disminuyó significativamente durante el peryodo de observación de 4 horas en todos los animales (Figura 1). No se observó diferencia en la PaO_2 con los controles en los animales que recibieron NCT al 1% o NCT al 5%, mientras que la inhalación con 1% + NCT al 1%/cloruro de amonio condujo a valores significativamente más bajos de PaO_2 a las 4 horas (62 mmHg ± 9,6 vs. 76 mmHg ± 9,2, p = 0,014). Estos resultados se presentan en la FIG. 1.

Ejemplo 2

Los cerdos anestesiados inhalaron soluciones de ensayo de NCT al 1% (n = 7), NCT al 5% (n = 6) o NCT al 1% más cloruro de amonio al 1% (n = 6) y solución salina al 0,9% como control (n = 7), respectivamente. Las aplicaciones se realizaron cada hora dentro de las cuatro horas, es decir, 4 inhalaciones en total, con 5 ml cada una.

La diferencia alveolo-arterial de la presión parcial de oxígeno ($AaDO_2$) es una medida para la transferencia de oxígeno intacto en el pulmón. Cuanto más bajos sean los valores, mejor será el intercambio de oxígeno. $AaDO_2$ aumentó en todos los animales durante el período experimental y fue mayor en el grupo de1% + NCT al 1% /cloruro de amonio (9,0 ± 7,2 a 45,7 ± 8,73, p = 0,00014). En comparación con los controles, $AaDO_2$ fue significativamente mayor en el grupo de 1% + NCT/cloruro de amonio (p = 0,00386), y no diferente en el grupo de NCT al 5% (p = 0,99). En agudo contraste y sorprendentemente, $AaDO_2$ fue incluso menor que en controles en el grupo de NCT al 1% (21,0 ± 13,09 frente a 33,7 ± 9,03, p = 0,016) en la medición de 4 horas.

Ejemplo 3

Los cerdos anestesiados inhalaron soluciones de ensayo de NCT al 1% (n = 7), NCT al 5% (n = 6) o NCT al 1% más cloruro de amonio al 1% (n = 6) y solución salina al 0,9% como control (n = 7), respectivamente. Las aplicaciones se realizaron cada hora dentro de las cuatro horas, es decir, 4 inhalaciones en total, con 5 ml cada una. La frecuencia cardíaca en las 4 horas de medición no fue significativamente diferente de los controles en el grupo de NCT al 1% y NCT al 5%, mientras que aumentó significativamente en el grupo de 1% + NCT al 1% /cloruro de amonio (104/min ± 5,4 a 136/min ± 16,9, P = 0,00002), dando como resultado una diferencia significativa con los controles a la medición de 4 horas (p = 0,00036). La presión arterial sistémica se mantuvo constante dentro del rango fisiológico durante todo el período experimental en todos los animales por igual sin ninguna diferencia inter o intragrupo.

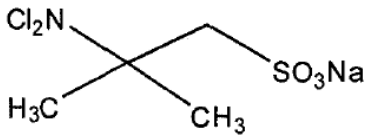
Ejemplo 4

Los cerdos anestesiados inhalaron soluciones de prueba de NCT al 1% (n = 7), NCT al 5% (n = 6) o NCT al 1% más cloruro de amonio al 1% (n = 6) y solución salina al 0,9% como control (n = 7), respectivamente. Las aplicaciones se realizaron cada hora durante un período de tiempo de cuatro horas, es decir, 4 inhalaciones en total, con 5 ml cada una.

La presión de la arteria pulmonar aumentó hasta cierto grado en todos los animales y alcanzó valores significativamente más altos en el grupo de 1% + NCT al 1%/cloruro de amonio y el de NCT al 5% en comparación con los controles. Estos resultados se presentan en la FIG. 2.

Ejemplo 5

Este ejemplo demuestra la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto relacionado con la presente divulgación, que tiene la fórmula:



Compuesto (i)

De acuerdo con los procedimientos de la presente divulgación. Los cerdos anestesiados inhalan soluciones acuosas al 1% (n = 7) o 5% (n = 6) del Compuesto (i) o una solución acuosa al 1% del Compuesto (i) más cloruro de amonio al 1% (n = 6) y solución salina al 0,9 se utiliza como un control (n = 7). Las soluciones se administran por administración nasal cada hora durante un período de cuatro horas, es decir, 4 inhalaciones en total, con 5 ml cada una. La presión arterial parcial de oxígeno (PaO_2), la diferencia Alveolo-arterial de presión parcial de oxígeno ($AaDO_2$), la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistémica y la presión arterial pulmonar se miden durante el período de 4 horas.

Referencias

1. Dijkman JH, Vooren PH, Kramps JA. Occupational asthma due to inhalation of chloramine-To I. Clinical observations and inhalation-provocation studies. Int Arch Allergy Appl Immunol 1981; 64: 422-7.

2. Kramps JA, van Toorenenbergen AW, Vooren PH, Dijkman JR. Occupational asthma due to inhalation of chloramine-T. II. Demonstration of specific IgE antibodies. Int Arch Allergy Appl Immunol1981; 64: 428-38.

3. Gottardi W, Nagl M. Chemical properties of N-chlorotaurine sodium, a key compound in the human defence system. Arch Pharm Pharm Med Chem 2002; 335: 411-21.

4. Nagl M, Gottardi W. Enhancement of the bactericidal efficacy of N-chlorotaurine by inflammation samples and selected N-H compounds. Hyg Med 1996; 21: 597-605.

5. Nagl M, Larcher C, Gottardi W. Activity of N-chlorotaurine against herpes simplex- and adenoviruses. Antiviral Res 1998; 38: 25-30.

6. Nagl M, Gruber A, Fuchs A, Lell C, Lemberger EM, Borg-von Zepelin M, Wuerzner R Impact of N-chlorotaurine on viability and production of secreted aspartyl proteinases of Candida spp. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1996-9.

7. Yazdanbakhsh M, Eckmann CM, Roos D. Killing of schistosomula by taurine chloramine and taurine bromamine. Am J Trop Med Hyg 1987; 37: 106-10.

8. Nagl M & Gottardi W. Rapid killing of Mycobacterium terrae by N-chlorotaurine in presence of ammonium is caused by the reaction product monochloramine. J Pharm Pharmacol1998; 50: 1317-20.

9. Fuller MD, Thompson CH, Zhang ZR, Freeman CS, Schay E, Szakacs G, Bakos E, Sarkadi B, McMaster D, French RJ, Pohl J, Kubanek J, McCarty NA. State-dependent Inhibition of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Chloride Channels by a Novel Peptide Toxin. J Biol Chem 2007; 282: 37545-55.

10. Cohn LA, Weber A, Phillips T, Lory S, Kaplan M, Smith A. Pseudomonas aeruginosa infection of respiratory epithelium in a cystic fibrosis xenograft model. J Infect Dis 2001; 183: 919-27.

11. Krowka MJ, Rosenow EC, III, Hoagland He. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. Chest 1985; 87: 237-46.

12. Lass-Florl C, Gunsilius E, Gastl G, Englisch M, Koch G, Ulmer H, Dierich MP, Petzer A. Fungal colonization in neutropenic patients: a randomized study comparing itraconazole solution and amphotericin B solution. Ann Hematol2003; 82: 565-9.

13. Lass-Florl C, Aigner J, Gunsilius E, Petzer A, Nachbaur D, Gastl G, Einsele H, Loffler J, Dierich MP, Wurzner R Screening for Aspergillus spp. using polymerase chain reaction of whole blood samples from patients with haematological malignancies. Br J Haematol 2001; 113:180-4.

14. Eschertzhuber S, Velik-Salchner C, Hoermann C, Hoefer D, Lass-Florl C. Caspofunginresistant Aspergillus flavus after heart transplantation and mechanical circulatory support: a case report. Transpl Infect Dis 2007;

15. Lass-Florl C, GriffK, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, Freund M, Kropshofer G, Dierich MP, Nachbaur D. Epidemiology and outcome of infections due to Aspergillus terreus:10-year single centre experience. Br J Haematol2005; 131: 201-7.

16. van Gelder, N.M. and Bowers, RJ., "Synthesis and characterization of N,N-dichlorinated amino acids: taurine, homotaurine, GABA and L-leucine," Neurochemical Research, 2001, 26(6): 575-8

17. Gottardi W. et al., "N,N-Dichlorotaurine: chemical and bactericidal properties," Arch Pharm Med Chem 2005; 338: 473-83.

18. Gottardi W. et al., "N-Chlorotaurine and ammonium chloride: An antiseptic preparation with strong bactericidal activity," Int. J. Pharmaceut. 2007, 335(1-2): 32-40.

19. Grisham et al.:1984 Chlorination of endogenous amines by isolated neutrophils. Journal of Biological Chemistry 259 10404-10413

20. Weiss:1989 Tissue destruction by neutrophils. New England Journal of Medicine 320 365-376.

21. Kontny et al.:1999 Taurine chloramine inhibition of cell proliferation and cytokine production by rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. Arthritis and Rheumatism 42 2552-2560.

22. Park et al.: 2000 Regulation of nitric oxide induced by mycobacteriallipoarabinomannan in murine macrophages: effects of interferon-beta and taurine-chloramine. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 68444-451.

23. Marcinkiewicz: 2003 Prostanoids and MPO-halide system products as a link between innate and adaptive immunity. Immunology Letters 89 187-191.

24. Nagl et al.: 2001 Enhanced fungicidal activity of N-chlorotaurine in nasal secretion. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 47 871-874.

25. Nagl et al.: 2000 Bactericidal activity of micromolar N-chlorotaurine -evidence for its antimicrobial function in the human defence system. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 44 2507-2513.

26. Nagl et al.:1998 Tolerance of N-chlorotaurine, an endogenous antimicrobial agent, in the rabbit and human eye -a phase I clinical study. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 14 283-290.

27. Romanowski et al.: 2006 N-Chlorotaurine is an Effective Antiviral Agent against Adenovirus In Vitro and in the Ad5/NZW Rabbit Ocular Model. Investigative Ophthalmology & VisualScience 47 2021-2026.

28. Neher et al.: 2004 Acute Otitis Externa: Efficacy and Tolerability of N-Chlorotaurine, a Novel Endogenous Antiseptic Agent. Laryngoscope 114850-854.

29. Neher et al.: 2005 Tolerability of N-Chlorotaurine in Chronic Rhinosinusitis Applied via Yamik Catheter. Auris Nasus Larynx 32 359-364.

30. Nagl et al.: 2003 Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine compared to chloramine T for treatment of chronic leg ulcers with purulent coating. Br J Dermatol 149 590-597.

31. Unterberger et al.: 2001: N-chlorotaurine -local antibacterial therapy in urinary tract infections by omniresistant Pseudomonas aeruginosa. 21. Annual Conference of the Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin (ANIM), Innsbruck.

32. Neher et al.: 2001 N-chlorotaurine, a novel endogenous antimicrobial agent: tolerability tested in a mouse model. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 127 530-533.

33. Neher et al.: 2004 Tolerability of N-chlorotaurine in the guinea pig middle ear -a pilot study using an improved application system. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology 113 76-81.

34. Verdrengh et al.: 2005 Inhibition of septic arthritis by local administration of taurine chloramine, a product of activated neutrophils. Journal of Rheumatology 32 15131517.

35. Dychdala 2001: Chlorine and chlorine compounds. In: Disinfection, Sterilization and Preservation, 135-158 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende N-clorotaurina o N,N-diclorotaurina para su uso en el tratamiento o prevención de una infección broncopulmonar en un mamífero, en la que N-clorotaurina o N,N-diclorotaurina es para ser administrada por inhalación.

2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** la infección broncopulmonar tratada o prevenida se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva, fibrosis quística e infecciones asociadas al ventilador.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** dicha composición comprende 0,1% en peso por volumen a 5% en peso por volumen de N-clorotaurina para su uso en el tratamiento de una infección broncopulmonar en un mamífero, en la que la N-clorotaurina es para ser administrada por inhalación.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** dicha composición comprende 1% en peso por volumen de N-clorotaurina para su uso en el tratamiento de una infección broncopulmonar en un mamífero, en la que N-clorotaurina es para ser administrada por inhalación.

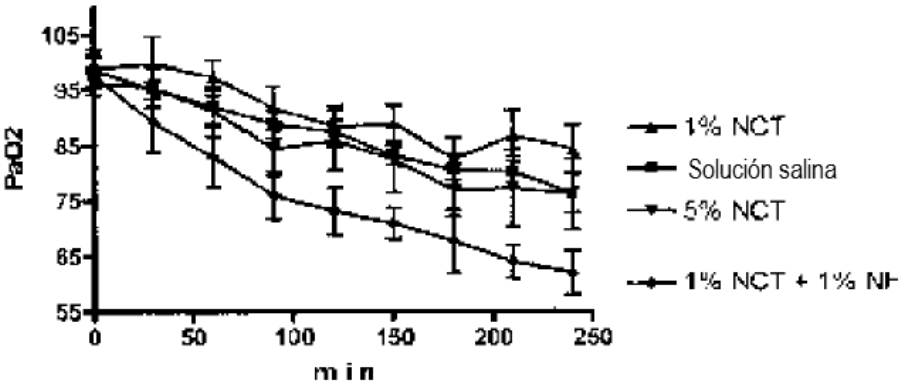

105
95
85
75
65
55
PaO2
0
50
100
150
200
250
min
1% NCT
Solución salina
5% NCT
1% NCT + 1% NH

FIG. 1

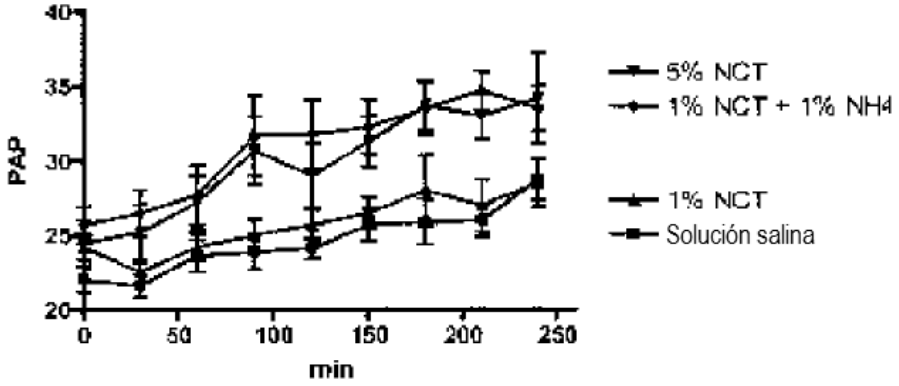

40
35
30
25
20
PAP
0
50
100
150
200
250
min
5% NCT
1% NCT + 1% NH4
1% NCT
Solución salina

FIG. 2