

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 285**

51 Int. Cl.:

A61P 33/06 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2010 PCT/US2010/048540**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11032052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2010 E 10816209 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2475253**

54 Título: **Procedimientos para el tratamiento de paludismo, tuberculosis y enfermedades por MAC**

30 Prioridad:

10.09.2009 US 241258 P

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

07.04.2017

73 Titular/es:

**CEMPRA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6320 Quadrangle Drive, Suite 360
Chapel Hill, NC 27517, US**

72 Inventor/es:

FERNANDES, PRABHAVATHI, B.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 608 285 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

Procedimientos para el tratamiento de paludismo, tuberculosis y enfermedades por MAC

5 REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad en virtud del Título 35 del Código de los Estados Unidos artículo 119(e) para la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/241.258, presentada el 10 de septiembre de 2009.

10 CAMPO TÉCNICO

La invención descrita en la presente memoria descriptiva se refiere al tratamiento de varias enfermedades usando fluorocetólidos. En particular, la invención descrita en la presente memoria descriptiva se refiere al tratamiento de *M. avium*, tuberculosis y paludismo

15

ANTECEDENTES Y RESUMEN DE LA INVENCIÓN

El paludismo o malaria es una de las enfermedades infecciosas más comunes y un muy importante problema de salud pública. La enfermedad es causada por protozoos parásitos del género *Plasmodium*, que incluyen la forma más grave de la enfermedad causada por *Plasmodium falciparum*. El paludismo es causado también por *Plasmodium berghei*. Aunque existen algunas en desarrollo, en la actualidad no se dispone de ninguna vacuna para el paludismo que proporcione un alto grado de protección y es preciso tomar continuamente fármacos preventivos para reducir el riesgo de infección. Estos tratamientos farmacológicos profilácticos son a menudo demasiado caros para la mayor parte de las personas que viven en zonas endémicas. Las infecciones palúdicas se tratan a menudo a través del uso de fármacos antipalúdicos, como quinina o derivados de artemisinina. Sin embargo, los parásitos han evolucionado y se han hecho resistentes a muchos de estos fármacos. Por tanto, en algunas zonas del mundo, sólo quedan algunos fármacos como tratamientos efectivos contra el paludismo.

La tuberculosis (abreviada como TB por *tubercle bacillus* o bacilo tuberculoso) es una enfermedad infecciosa común y a menudo letal causada por micobacterias. En los seres humanos, la TB es causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*. La tercera parte de la población mundial actual ha sido infectada por *M. tuberculosis*, y las nuevas infecciones se producen a un ritmo de una por segundo. La proporción de personas entre la población general que enferman de tuberculosis cada año es estable o se encuentra en disminución en todo el mundo pero, debido al crecimiento poblacional, el número absoluto de nuevos casos sigue en aumento. A la incidencia de esta enfermedad se une la aparición de cepas de TB resistentes.

El complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es un grupo de bacterias relacionadas genéticamente que pertenecen al género *Mycobacterium*. Incluye *Mycobacterium avium subspecies avium*, (MAA), *Mycobacterium avium subspecies hominis* (MAH) y *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP). Históricamente, el MAC ha incluido también *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), una especie distinta de bacterias. El tratamiento implica una combinación de antibióticos antituberculosis, que incluyen: rifampicina, rifabutin, ciprofloxacino, amikacina, etambutol, estreptomina, claritromicina y azitromicina. La resistencia a las terapias actuales es también una cuestión importante en relación con el MAC. La infección por el complejo *M. avium* (MAC) es un problema grave de salud para los pacientes con SIDA. Los regímenes terapéuticos estándar consisten en claritromicina (CLA), etambutol y rifampicina. Se han referido fracasos del tratamiento. Sin limitarse a ninguna teoría, en la presente memoria descriptiva se expone que el fracaso puede deberse a la aparición de una resistencia a CLA.

La infección por el complejo *M. avium* (MAC) es un problema grave de salud para pacientes que viven con SIDA, cuyo número se estima en 34,4 millones de personas en todo el mundo en 2008. El MAC es el agente causante de más del 90% de las infecciones micobacterianas no tuberculosas en estos pacientes. Los regímenes de tratamiento estándar consisten en claritromicina (CLA), etambutol y rifampicina. Aunque se sabe que los antibióticos de macrólidos son útiles para el tratamiento de infecciones como infecciones del aparato respiratorio y los tejidos blandos, se ha referido que los macrólidos presentan baja actividad contra estas enfermedades.

Los documentos WO-2011/112.864 y WO-2004/080.391 describen antibióticos de macrólidos para el tratamiento de enfermedades bacterianas, de protozoos y otras.

Sorprendentemente se ha descubierto que los macrólidos fluorocetólidos, como los de la fórmula I son útiles contra el complejo *Mycobacterium avium* de patógenos infecciosos, tuberculosis por *Mycobacterium*, *plasmodium falcium*,

Norcadia y plasmodium berghei, y las enfermedades causadas por estos organismos patógenos, que incluyen pero no se limitan a tuberculosis, paludismo, que incluye paludismo grave y paludismo crónico, enfermedades por MAC, tales como neumopatía por hipersensibilidad, síndrome de lady Windermere y enfermedades presentes en pacientes inmunodeprimidos, tales como personas mayores y personas aquejadas de VIH o fibrosis quística, y similares.

5

En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con infección por complejo Mycobacterium avium, tuberculosis por Mycobacterium, plasmodium falcium o plasmodium berghei. Las composiciones, formulaciones y procedimientos incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto macrólido y/o cetólido descrito en la presente memoria

10

descriptiva.

La invención proporciona un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes 2 a 15.

15 En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con infecciones por MAC, lo que incluye pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes con VIH, con infecciones por MAC. En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con infecciones por MAC que son causadas al menos en parte por organismos resistentes a los macrólidos, lo que incluye infecciones por MAC

20

causadas al menos en parte por organismos resistentes a CLA. Las composiciones y formulaciones incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria descriptiva. Los procedimientos incluyen la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria descriptiva al paciente.

25 En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con paludismo. En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para tratar profilácticamente a pacientes con paludismo. En otra realización, en la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con paludismo causado al menos en parte por organismos

30

resistentes, lo que incluye resistentes a P. vivax, P. falciparum y/o causados al menos en parte por organismos resistentes a macrólidos, tales como organismos resistentes a la azitromicina. Las composiciones y formulaciones incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria descriptiva. Los procedimientos incluyen la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria

35

descriptiva al paciente.

En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con tuberculosis. En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con tuberculosis que son causadas

40

al menos en parte por organismos resistentes a macrólidos, lo que incluye tuberculosis XRD. En otra realización, en la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con formas latentes de tuberculosis. Las composiciones y formulaciones incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria descriptiva. Los procedimientos incluyen la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de

45

uno o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria descriptiva al paciente.

En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con nocardiosis pulmonar, incluyendo pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes con VIH, con nocardiosis. En otra realización, en la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con nocardiosis pulmonar. En la presente memoria descriptiva se describen compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos para el tratamiento de pacientes con nocardiosis cutánea. Los procedimientos incluyen la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria descriptiva al paciente. Las composiciones y formulaciones incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno

50

o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria descriptiva.

55

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra UFC recuperadas de los bazos de ratones infectados con MAC LPR, donde CLA es claritromicina

y CEM es CEM-101.

La FIG. 2 muestra UFC recuperadas de los pulmones de ratones infectados con MAC LPR, donde CLA es claritromicina y CEM es CEM-101.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente memoria descriptiva se describen procedimientos para el tratamiento de pacientes que necesitan alivio para infecciones por MAC y enfermedades relacionadas. En la presente memoria descriptiva se describen procedimientos para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos que necesitan alivio para infecciones por MAC y enfermedades relacionadas. En la presente memoria descriptiva se describen procedimientos para el tratamiento de pacientes que sufren VIH, SIDA y/o enfermedades relacionadas con el SIDA. En la presente memoria descriptiva se describen procedimientos para el tratamiento de pacientes que sufren fibrosis quística (FQ) y necesitan alivio para infecciones por MAC y enfermedades relacionadas. Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que la infección por micoplasmas en pacientes inmunodeprimidos, como los que sufren FQ o enfermedad por VIH pueden representar una adquisición reciente y no la reactivación de una infección latente, pudiendo ser el caso de esta última en otras infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos. Se entenderá que los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse en conjunción con otros tratamientos usados en pacientes con VIH, lo que incluye pero no se limita a terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA). Debe entenderse que la FQ puede agravarse por ciertas infecciones, tales como complejo *Mycobacterium avium* (MAC) que puede causar mayor daño pulmonar y no responde a los antibióticos comunes.

En la presente memoria descriptiva se describen procedimientos para el tratamiento de paludismo. Se entenderá que los procedimientos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse para tratar una enfermedad existente o alternativamente para tratar profilácticamente a pacientes en riesgo de contraer paludismo. También se entenderá que los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse para tratar el paludismo causado por uno o más organismos que son resistentes a los tratamientos actuales, tales como la artemisinina, el artesunato y similares.

En la presente memoria descriptiva se describen procedimientos para el tratamiento de tuberculosis y enfermedades relacionadas. Sin limitarse a ninguna teoría, en la presente memoria descriptiva se expone que la actividad observada con los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva puede deberse al menos en parte a la acumulación intracelular de los compuestos, y/o a la actividad bactericida de los compuestos. Se observará que en general se considera que los compuestos antimicrobianos son bactericidas cuando el valor de CBM es aproximadamente cuatro veces el valor de CIM o menos. De forma ilustrativa, CBM puede determinarse a partir de pruebas CIM de dilución en caldo mediante subcultivo en medio agar sin antibióticos. Los compuestos de la presente memoria descriptiva se describen como bactericidas.

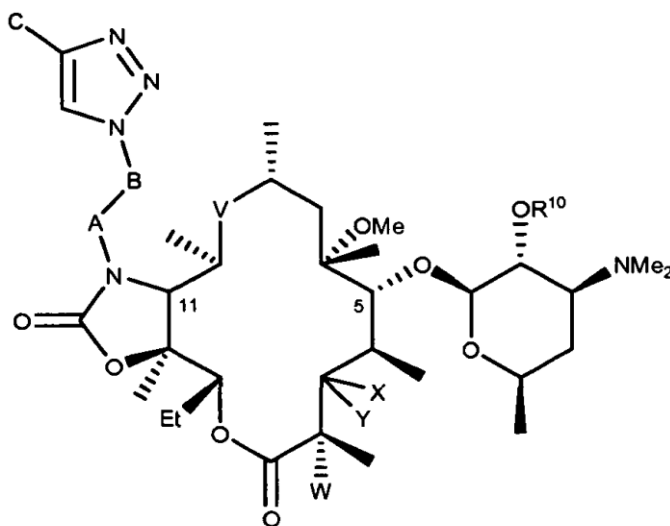
En otra realización, se describen compuestos de la presente memoria descriptiva útiles frente a *Mycobacterium tuberculosis* latentes y replicantes. Se ha referido que otros macrólidos, como la claritromicina, muestran generalmente una actividad *in vitro* (CIM 8 µg/mL) e *in vivo* baja frente a *M. tuberculosis*, y por tanto se usan en tuberculosis resistente a múltiples fármacos donde las opciones terapéuticas son limitadas. En la presente memoria descriptiva se describen compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades causadas al menos en parte por *M. tuberculosis*, lo que incluye enfermedades causadas al menos en parte por cepas resistentes de *M. tuberculosis*. Sin limitarse a ninguna teoría, en la presente memoria descriptiva se expone que la eficacia en el tratamiento de enfermedades causadas al menos en parte por *M. tuberculosis* puede deberse al menos en parte a la actividad intracelular y a la acumulación de compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Además, los compuestos de la presente memoria descriptiva se describen como efectivos frente a formas latentes de *M. tuberculosis*. Sin limitarse a ninguna teoría, en la presente memoria descriptiva se expone que la actividad frente a formas latentes puede prevenir la reaparición de tuberculosis observada con otros protocolos de tratamiento.

Los compuestos de la presente memoria descriptiva se describen como bactericidas frente a aislados de *Mycobacterium avium*, donde la actividad bactericida se considera generalmente cuando la CBM es de aproximadamente 2 µg/mL o menos. Se ha referido que los macrólidos y los cetólidos en general no son bactericidas, lo que incluye no bactericidas frente a aislados de *M. avium*.

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva muestran actividad *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* y actividad *in vivo* equivalente a la artemisinina frente a *Plasmodium berghei*. Se observa que los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser activos frente a cepas resistentes de *P. falciparum* y *P. berghei*, lo que incluye cepas resistentes a artesunato. Sin limitarse a ninguna teoría, en la presente

memoria descriptiva se expone que la eficacia *in vivo* en el tratamiento de paludismo puede deberse al menos en parte a la actividad intracelular y a la acumulación de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva.

En una realización ilustrativa, las composiciones, formulaciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva incluyen uno o más compuestos de fórmula I:



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

10

R₁₀ es hidrógeno;

X es H; e Y es OR₇; donde R₇ es un monosacárido o disacárido, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, o -C(O)-NR₈R₉, donde R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; o X e Y se toman conjuntamente con el carbono al que se fijan para formar carbonilo;

15

V es -C(O)-, -C(=NR₁₁)-, -CH(NR₁₂, R₁₃)-, o -N(R₁₄)CH₂-, donde N(R₁₄) se fija al carbono C-10; donde R₁₁ es hidroxilo o alcoxi, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; R₁₄ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido o carbamoilo;

20

W es H, F, Cl, Br, I u OH;

A es -CH₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NHS(O)₂-;

B es -(CH₂)_n- donde n es un número entero comprendido entre 0 y 10, o B es una cadena de carbonos insaturada de 2 a 10 carbonos; y

25

C es hidrógeno, hidroxilo, acilo, aciloxi, sulfonilo, ureido o carbamoilo, o alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, ar(alquilo C₁-C₁₂) opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

30

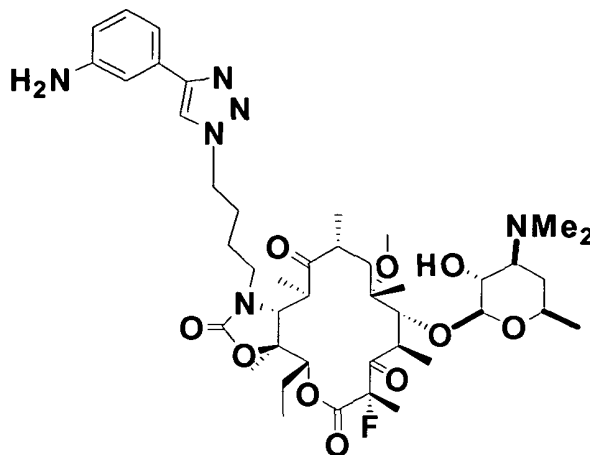
En una variación de la realización anterior de fórmula (I), R¹⁰ es H. En otra variación, X es H; e Y es OR₇; donde R₇ es un monosacárido o disacárido. En otra variación, X es H; e Y es OR₇; donde R₇ es un monosacárido. En otra variación, X es H; e Y es cladinosa. En otra variación, X e Y se toman conjuntamente con el carbono al que se fijan para formar carbonilo. En otra variación, V es C(O). En otra variación, W es H o F. En otra variación, W es F. En otra variación, A es CH₂. En otra variación, B es -(CH₂)_n- donde n es un número entero comprendido entre 0 y 10. En otra variación, B es -(CH₂)_n- donde n es un número entero comprendido entre 3 y 5. En otra variación, C es arilo, heteroarilo, aminoarilo, aminoheteroarilo o alquilaminoarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otra variación, C es aminoarilo o aminoheteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Se entenderá que cada una de las variaciones precedentes puede combinarse sin limitación, y servir como una descripción explícita de otras realizaciones ilustrativas de la invención. Por ejemplo, en otra realización de fórmula (I), R¹⁰ es H, X e Y se toman conjuntamente con el carbono al que se fijan para formar carbonilo, W es F, y C es

35

aminoarilo o aminoheteroarilo.

En otra realización, las composiciones, formulaciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva incluyen un compuesto de la fórmula

5



10 también referido como CEM-101 o solitromicina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden prepararse tal como se describe en la presente memoria descriptiva, o de acuerdo con la solicitud de patente de EE.UU. nº publicación 2006/0100164 y en la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 60/982.446.

15

El término "paciente" se refiere a mamíferos, lo que incluye seres humanos, animales de compañía y ganado. Un paciente necesitado es un paciente que está infectado con o que se ha expuesto a uno o más de los patógenos infecciosos enumerados. Un paciente que está inmunodeprimido es aquel que presenta una inmunodeficiencia donde la capacidad del sistema inmunitario del paciente de luchar contra una enfermedad infecciosa está deprimida o completamente ausente. La mayor parte de los casos de inmunodeficiencia son adquiridos ("secundarios"), por ejemplo en pacientes con VIH o que toman fármacos inmunosupresores, aunque algunas personas nacen con defectos del sistema inmunitario, o una inmunodeficiencia primaria. Los pacientes con trasplantes toman medicaciones para suprimir su sistema inmunitario como una medida contra el rechazo, por ejemplo algunos pacientes que tienen un sistema inmunitario hiperactivo. Una persona inmunodeprimida puede ser especialmente vulnerable a infecciones oportunistas, además de a infecciones normales que podrían afectar a cualquier persona.

25

El término "inhibición" incluye su significado aceptado generalmente que incluye la prohibición, prevención, limitación y ralentización o inversión de la progresión, la gravedad o un síntoma resultante. De este modo, el presente procedimiento incluye la administración médica terapéutica y/o profiláctica, según resulte apropiado.

30

"Farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente solicitud, por ejemplo con referencia a sales, hidratos, solvatos, ésteres y componentes de formulación tales como soportes, significa sustancialmente no perjudiciales para el paciente receptor, e incluye "aceptable en veterinaria", e incluye así independientemente las aplicaciones en seres humanos y animales.

35

Las sales farmacéuticamente aceptables, y la metodología común para prepararlas son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, y col., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection And Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, nº 1, enero de 1977. Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, sales formadas por reacciones estándar con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácidos sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, cótico, pamoico, mícico, glutámico, alcanfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, fórmico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, picrico, benzoico, cinámico y similares.

40

Los compuestos se formulan a modo ilustrativo como composiciones farmacéuticas administradas por una diversidad de vías que incluyen las vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, tópica, intravenosa, intramuscular o intranasal. Véase, por ejemplo, Remington: The Science And Practice Of Pharmacy (A. Gennaro, y col., eds., 19th ed., Mack Publishing Co, 1995).

5

Las formulaciones descritas en la presente memoria descriptiva incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, e incluyen opcionalmente uno o más soportes, diluyentes, o excipientes, o una combinación de los mismos.

10 El término "soporte" se usa en la presente memoria descriptiva para describir cualquier ingrediente distinto de los componentes activos en una formulación. La elección del soporte dependerá en gran medida de factores como el modo de administración en particular, el efecto del soporte en la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

15 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, un animal o un ser humano al que atiende un investigador, un veterinario, un médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno tratado. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva es aquella que puede tratar o aliviar la enfermedad o los síntomas de la enfermedad en una relación

20 razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso total diario de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva puede ser decidido por el médico responsable dentro del alcance de los criterios médicos fundados. El nivel de dosis terapéuticamente efectivo para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, entre ellos el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la

25 edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente: el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos para el investigador, el veterinario, el médico u otro clínico experto en la técnica.

30 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "composición" se refiere generalmente a cualquier producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Se entenderá que las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva pueden prepararse a partir de compuestos aislados descritos en la presente memoria descriptiva o de sales, soluciones,

35 hidratos, solvatos y otras formas de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. También se entenderá que las composiciones pueden prepararse a partir de diversas formas amorfas, no amorfas, parcialmente cristalinas, cristalinas, y/u otras formas morfológicas de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Se entenderá también que las composiciones pueden prepararse a partir de diversos hidratos y/o solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. En consecuencia, debe entenderse que

40 dichas composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente memoria descriptiva se describen de manera que incluyan todas, o cualquier combinación de, las diversas formas morfológicas y/o formas de solvato o hidrato de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. De forma ilustrativa, las composiciones pueden incluir uno o más soportes, diluyentes, y/o excipientes. Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, o las composiciones que los contienen, pueden formularse en una cantidad terapéuticamente efectiva en

45 cualquier forma de dosificación convencional apropiada para los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva. Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, o las composiciones que los contienen, que incluyen dichas formulaciones, pueden administrarse por medio de una amplia diversidad de vías convencionales para los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva, y en una amplia variedad de formatos de dosificación, usando procedimientos conocidos (véase en general Remington: The Science and Practice

50 of Pharmacy, (21^a ed., 2005)).

El término "administración" tal como se usa en la presente memoria descriptiva incluye todos los medios de introducción de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva en el paciente, lo que incluye pero no se limita a, medios oral (po), intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutáneo (sc), transdérmico, 55 inhalación, bucal, ocular, sublingual, vaginal, rectal y similares. Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva pueden administrarse en formas de dosificación unitaria y/o formulaciones que contienen soportes, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

De forma ilustrativa, la administración incluye el uso local, por ejemplo cuando se administra localmente en el lugar

de la enfermedad, lesión o defecto. La administración local ilustrativa puede realizarse durante cirugía abierta, u otros procedimientos cuando el lugar de la enfermedad, lesión o defecto es accesible. Alternativamente, la administración local puede realizarse usando suministro parenteral donde el compuesto o composiciones de la presente memoria descriptiva se describen como depositados localmente en el lugar sin distribución general a otros múltiples lugares no diana en el paciente en tratamiento. Se observa además que la administración local puede realizarse directamente en el lugar de la lesión, o localmente en el tejido circundante. En la presente memoria descriptiva se describen también variaciones similares relativas al suministro local en tipos de tejido en particular, como órganos, y similares. De forma ilustrativa, los compuestos pueden administrarse directamente al sistema nervioso lo que incluye, pero no se limita a, vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intrarraquídea y/o perirraquídea por suministro mediante agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que opcionalmente está ramificada. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alqueno" y "alquino" incluye una cadena de átomos de carbono, que opcionalmente está ramificada, e incluye al menos un doble enlace o un triple enlace, respectivamente. Se entenderá que el alqueno puede incluir también uno o más dobles enlaces. Se entenderá además que en ciertas realizaciones, el alquilo tiene ventajosamente una longitud limitada, lo que incluye C₁-C₂₄, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, y C₁-C₄. Se entenderá además que en ciertas realizaciones el alqueno y/o el alquino pueden tener cada uno ventajosamente una longitud limitada, lo que incluye C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, y C₂-C₄. En la presente memoria descriptiva se observará que los grupos alquilo, alqueno y/o alquino más cortos pueden añadir menos lipofilia al compuesto y en consecuencia tendrán un comportamiento farmacocinético diferente. Los grupos alquilo ilustrativos son, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que opcionalmente está ramificada, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Se entenderá que el cicloalquilalquilo es un subconjunto de cicloalquilo. Se entenderá que cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclopropilo, ciclopentilet-2-ilo, adamantilo y similares. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "cicloalqueno" incluye una cadena de átomos de carbono, que opcionalmente está ramificada, e incluye al menos un doble enlace, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Se entenderá que el uno o más dobles enlaces pueden estar en la porción cíclica de cicloalqueno y/o en la porción no cíclica de cicloalqueno. Se entenderá que el cicloalquenalquilo y el cicloalquilalqueno son cada uno subconjuntos del cicloalqueno. Se entenderá que el cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquenos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexilet-2-ilo, cicloheptenilpropenilo y similares. Se entenderá además que el cicloalquilo y/o cicloalqueno de formación de cadena tiene ventajosamente una longitud limitada, lo que incluye C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ y C₅-C₆. En la presente memoria descriptiva se observa que las cadenas de alquilo y/o alqueno más cortas que forman cicloalquilo y/o cicloalqueno, respectivamente, pueden añadir menos lipofilia al compuesto y en consecuencia tendrán un comportamiento farmacocinético diferente.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "heteroalquilo" incluye una cadena de átomos que incluye carbono y al menos un heteroátomo, y opcionalmente está ramificada. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas variaciones, los heteroátomos ilustrativos incluyen también fósforo y selenio. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "cicloheteroalquilo" que incluye heterociclilo y heterociclo, incluye una cadena de átomos que incluyen carbono y al menos un heteroátomo, tal como heteroalquilo, y opcionalmente está ramificada, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas variaciones, los heteroátomos ilustrativos incluyen también fósforo y selenio. Los cicloheteroalquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, piperacino, homopiperacino, quinuclidinilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "arilo" incluye grupos carbocíclicos aromáticos monocíclicos y policíclicos, cada de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos carbocíclicos aromáticos ilustrativos descritos en la presente memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y similares. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "heteroarilo" incluye grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos y policíclicos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos heterocíclicos aromáticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, piracino, triacino, tetracino, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "amino" incluye el grupo NH₂, alquilamino, y dialquilamino, donde los dos grupos alquilo en el dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, es decir, alquilalquilamino. De forma ilustrativa, amino incluye metilamino, etilamino, dimetilamino, metiletilamino y similares.

5 Además, se entenderá que cuando el amino modifica o es modificado por otro término, como aminoalquilo, o acilamino, las variaciones anteriores del término amino están incluidas en el mismo. De forma ilustrativa, aminoalquilo incluye H₂N-alquilo, metilaminoalquilo, etilaminoalquilo, dimetilaminoalquilo, metiletilaminoalquilo y similares. De forma ilustrativa, acilamino incluye acilmetilamino, aciletilamino y similares.

10 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "amino y derivados del mismo" incluye amino tal como se describe en la presente memoria descriptiva, y alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, heteroalquilamino, heteroalquenilamino, heteroalquinilamino, cicloalquilamino, cicloalquenilamino, cicloheteroalquilamino, cicloheteroalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, arilalquenilamino, arilalquinilamino, acilamino y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. El término "derivado de amino" también incluye urea, carbamato y

15 similares.

El término "alcoxi", en solitario o en combinación, se refiere a un radical de éter alquílico, alquil-O--, donde el término alquilo se define como anteriormente. Los ejemplos de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

20

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "acilo" incluye formilo, y alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquenilcarbonilo, heteroalquinilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquenilcarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cicloheteroalquenilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalquenilcarbonilo, arilalquinilcarbonilo, acilcarbonilo y similares, cada uno de los cuales está

25 opcionalmente sustituido.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "sulfonilo o un derivado del mismo" incluye SO₃H y sales del mismo, y ésteres y amidas del mismo.

30 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los monosacáridos son generalmente una unidad individual de polihidroxi aldehído o cetona. Los monosacáridos representativos incluyen hexosas tales como D-glucosa, D-manosa, D-xilosa, D-galactosa, L-fucosa y similares; pentosas tales como D-ribosa o D-arabinosa y cetosas tales como D-ribulosa o D-fructosa. Los "disacáridos" contienen dos unidades de monosacáridos unidas por un enlace glucosídico. Los disacáridos incluyen, por ejemplo, sacarosa, lactosa, celobiosa y similares. Los

35 oligosacáridos contienen normalmente de 2 a 10 unidades de monosacáridos unidas por enlaces glucosídicos.

El término "opcionalmente sustituido" tal como se usa en la presente memoria descriptiva incluye la sustitución de átomos de hidrógeno por otros grupos funcionales en el radical que está opcionalmente sustituido. Dichos otros grupos funcionales de forma ilustrativa incluyen, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y derivados de los mismos, ácidos carboxílicos y derivados de los mismos, y similares. De forma ilustrativa, cualquiera de entre amino, hidroxilo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, y/o ácido sulfónico está opcionalmente sustituido.

40

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "arilo opcionalmente sustituido" incluye la sustitución de átomos de hidrógeno por otros grupos funcionales en el arilo que está opcionalmente sustituido. Dichos otros grupos funcionales incluyen de forma ilustrativa, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y derivados del mismo, ácidos carboxílicos y derivados del mismo, y similares. De forma ilustrativa, cualquiera de entre amino, hidroxilo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, y/o ácido sulfónico está opcionalmente sustituido.

50

Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, a radical $-(CH_2)_xZ^X$, donde x es un número entero de 0 a 6 y Z^X se selecciona de entre halógeno, hidroxi, alcanoiloxi, que incluye C₁-C₆ alcanoiloxi, aroiloxi opcionalmente sustituido, alquilo, que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi, que incluye alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, que incluye cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi, que incluye cicloalcoxi C₃-C₈, alquenilo, que incluye alquenilo C₂-C₆, alquinilo, que incluye alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, que incluye haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi, que incluye haloalcoxi C₁-C₆, halocicloalquilo, que incluye halocicloalquilo C₃-C₈, halocicloalcoxi, que incluye halocicloalcoxi C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)amino, alquilcarbonilamino, N-(alquilo C₁-C₆)alquilcarbonilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, N-(alquilo C₁-C₆)alquilcarbonilaminoalquilo, ciano, y nitro; o Z^X se selecciona de entre -CO₂R⁴ y -CONR⁵R⁶, donde R⁴, R⁵ y R⁶ se

55

seleccionan cada uno independientemente en cada ocurrencia de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, y aril- alquilo C₁-C₆.

El término "profármaco" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere generalmente a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto biológicamente activo como consecuencia de una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas, o una combinación de las mismas. *In vivo*, el profármaco actúa normalmente a través de una enzima (tal como esterasas, amidasas, fosfatasas y similares), química biológica simple u otro proceso *in vivo* para liberar o regenerar el fármaco más farmacológicamente activo. Esta activación puede producirse a través de la acción de una enzima hospedadora endógena o una enzima no endógena que se administra al hospedador antes, después o durante la administración del profármaco. Se describen detalles adicionales del uso de profármacos en la patente de EE.UU. nº 5.627.165; y Pathalk y col., Enzymic protecting group techniques in organic synthesis, Stereosal. Biocatal. 775-797 (2000). Se observa que el profármaco se convierte ventajosamente en el fármaco original en cuanto se alcanza el objetivo, por ejemplo el suministro dirigido, la seguridad, la estabilidad y similares, después de la rápida eliminación posterior de los restos liberados del grupo que forma el profármaco.

Los profármacos pueden prepararse a partir de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva por grupos de fijación que en última instancia se escinden *in vivo* en uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto, tales como -OH-, -SH-, -CO₂H-, -NR₂. Los profármacos ilustrativos incluyen pero no se limitan a ésteres de carboxilato donde el grupo es alquilo, arilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcocarboniloxialquilo así como ésteres de hidroxilo, tiol y aminas donde el grupo fijado es un grupo acilo, un alcocarbonilo, aminocarbonilo, fosfato o sulfato. Los ésteres ilustrativos, referidos también como ésteres activos, incluyen pero no se limitan a, 1-indanilo, N-oxisuccinimida; grupos aciloxialquilo tales como acetoximetilo, pivaloioximetilo, β-acetoxietilo, β-pivaloioxietilo, 1-(ciclohexilcarbonilo)prop-1-ilo, (1-aminoetil)carboniloximetilo y similares; grupos alcocarboniloxialquilo, tales como etoxicarboniloximetilo, α-etoxicarboniloxietilo, β-etoxicarboniloxietilo y similares; grupos dialquilaminoalquilo, que incluyen grupos alquilo alquilamino inferior dobles, tales como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo y similares; grupos 2-(alcocarbonil)-2-alquenilo tales como 2-(isobutoxicarbonil)pent-2-enilo, 2-(etoxicarbonil)but-2-enilo y similares; y grupos lactona tales como ftalidilo, dimetoxiftalidilo y similares.

Los profármacos ilustrativos adicionales contienen una fracción química, tal como un grupo amida o fósforo que actúan para aumentar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Los profármacos ilustrativos adicionales para grupos amino incluyen, pero no se limitan a, (C₃-C₂₀)alcanoílo; halo-(C₃-C₂₀)alcanoílo; (C₃-C₂₀)alquenoílo; (C₄-C₇)cicloalcanoílo; (C₃-C₆)-cicloalquil(C₂-C₁₆)alcanoílo; aroílo opcionalmente sustituido, tal como aroílo no sustituido o aroílo sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometanosulfonilo, (C₁-C₃)alquilo y (C₁-C₃)alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente además por uno o más de entre 1 a 3 átomos de halógeno; aril(C₂-C₁₆)alcanoílo opcionalmente sustituido, estando por ejemplo el radical arilo no sustituido o sustituido por de entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃)alquilo y (C₁-C₃)alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente además por de 1 a 3 átomos de halógeno; y opcionalmente heteroarilalcanoílo sustituido que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de entre O, S y N en la fracción de heteroarilo y de 2 a 10 átomos de carbono en la fracción de alcanoílo, estando por ejemplo el radical heteroarilo no sustituido o sustituido por de entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometanosulfonilo, (C₁-C₃)alquilo y (C₁-C₃)alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente además por de 1 a 3 átomos de halógeno. Los grupos ilustrados son ejemplos, no exhaustivos, y pueden prepararse por procedimientos convencionales.

Debe entenderse que los profármacos en sí pueden no poseer una actividad biológica significativa, sino que en su lugar experimentan una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas, o una combinación de las mismas después de la administración *in vivo* para producir el compuesto descrito en la presente memoria descriptiva que es biológicamente activo o es un precursor del compuesto biológicamente activo. Sin embargo, se observa que en algunos casos, el profármaco es biológicamente activo. También se observa que los profármacos pueden servir a menudo para mejorar la eficacia o la seguridad del fármaco a través de una mejora en la biodisponibilidad oral, la semivida farmacodinámica y similares. Los profármacos se refieren también a derivados de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva que incluyen grupos que simplemente enmascaran las propiedades no deseables de los fármacos o mejoran el suministro del fármaco. Por ejemplo, uno o más compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden mostrar una propiedad no deseable que se bloquea o minimiza ventajosamente y puede convertirse en barreras farmacológicas, farmacéuticas o farmacocinéticas en la aplicación clínica del fármaco, tal como baja

absorción oral del fármaco, falta de especificidad del sitio, inestabilidad química, toxicidad y baja aceptación por el paciente (gusto desagradable, mal olor, dolor en el sitio de inyección y similares), y otros. En la presente memoria descriptiva se observa que un profármaco, u otra estrategia que use derivados reversibles, puede ser útil en la optimización de la aplicación clínica de un fármaco.

5

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente realizaciones específicas de la invención; sin embargo, los siguientes ejemplos ilustrativos no deben interpretarse en modo alguno como limitativos de la invención.

10

EJEMPLO. Comparación de la actividad *in vitro* de CEM-101 y CLA frente a aislados susceptibles a CLA (S) y resistentes (R) de MAC así como comparación de la actividad *in vivo* frente a un aislado de CLA-S.

Se disolvió claritromicina en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a una concentración final de 1 mg/ml. Se disolvió CEM-101 en agua con ácido acético glacial (añadido hasta disolución) a una concentración final de 1 mg/ml. Se esterilizó CEM-101 en filtro mediante el paso a través de un filtro de membrana de 0,22 µm de tamaño de poro. Se repartieron todos los fármacos en partes alícuotas y se congelaron a -20°C hasta su uso.

Aislados. Se obtuvieron aislados clínicos de la SUNY Upstate Medical University y se obtuvo MAC 101 (ATCC 700898) y MAC LPR (ATCC 49601) de ATCC (Manassas, VA). Se cultivaron los aislados en caldo 7H10 modificado (pH 6,6; formulación de agar 7H10 con agar y verde de malaquita omitidos) con enriquecimiento de OADC al 10% (ácido oleico, albúmina, dextrosa, catalasa) (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD) y Tween 80 al 0,05% durante 5-10 días en un agitador rotatorio a 37°C. Se diluyó el cultivo a 10 unidades Klett (equivalente a 5 x 10⁷ unidades de formación de colonias (UFC)) por ml (Photoelectric Colorimeter; Manostat Corp., Nueva York, NY). Se congeló el cultivo a -70°C hasta su uso. En el día de la prueba se descongeló el cultivo y se diluyó a una concentración final de 1,25 x 10⁵ UFC/ml. Se determinó el tamaño del inóculo final por valoración, en duplicado, en placas de agar 7H10 suplementadas con enriquecimiento de OADC al 10% (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD). Las placas se incubaron a 37°C en aire ambiente durante 14 días.

Procedimiento de dilución del caldo. Se prepararon placas de microvaloración de base redonda de poliestireno de 96 pocillos (Corning Inc., Coming, NY) mediante adición de 50 µl de caldo 7H10 modificado con diluciones en serie de los fármacos para ensayo usando un pipeteador electrónico multicanal. A cada pocillo se le añadieron 50 µl de la suspensión de células micobacterianas apropiada para producir una concentración final de aproximadamente 6 x 10⁴ UFC/ml (el intervalo para varios aislados sometidos a ensayo fue de 2,2 x 10⁶ UFC/ml a 7,3 x 10⁴ UFC/ml). Cada fármaco se sometió a ensayo por duplicado. Las placas de microvaloración se cubrieron con película de sellado adhesivo SealPlate (Excel Scientific, Wrightwood, CA) y se incubaron a 37°C en aire ambiente durante aproximadamente 5-7 días antes de la lectura. La CIM se definió como la concentración mínima de agente antimicrobiano que no produjo turbidez visible.

In vivo. Ratones. Se adquirieron ratones C57BL/6 hembra de seis semanas en Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME y se mantuvieron dentro de la Unidad de Medicina Veterinaria del Syracuse VA Medical Center, Syracuse, NY. Todos los procedimientos con animales fueron aprobados por el Subcomité para Estudios Animales (SAS). Los ratones se alojaron en jaulas con microaislantes (1ab products inc, Maywood, NJ) y se mantuvieron con agua y alimento para roedores ProLab RMH 3000 (Purina, St. Louis, MO).

45

Fármacos. En el día del tratamiento se disolvió CLA en etanol al 20% seguido por 5 minutos de sonicación y se dosificó a una concentración de 200 mg/kg en un volumen de 0,2 ml (la concentración real de etanol fue del 4%). Se disolvió CEM-101 en metilcelulosa al 0,5% seguido por 5 minutos de sonicación y se dosificó a 200, 100, 50 o 25 mg/kg.

50

Aislado. Se cultivó *M. avium* LPR ATCC 49601 en caldo 7H10 modificado (pH 6,6; 7H10 formulación de agar con agar y verde de malaquita omitido) con enriquecimiento de OADC al 10% (ácido oleico, albúmina, dextrosa, catalasa) (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD) y Tween 80 al 0,05% durante 5-10 días en un agitador rotatorio a 37°C. Se diluyó el cultivo a 100 unidades Klett (equivalente a 5 x 10⁸ unidades de formación de colonias (UFC)) por ml (Photoelectric Colorimeter; Manostat Corp., Nueva York, NY). Se determinó el tamaño del inóculo final por valoración, en triplicado en placas de agar 7H10 suplementadas con enriquecimiento de OADC al 10% (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD). Las placas se incubaron a 37°C en aire ambiente durante 14 días.

55

Estudio de la infección. Se infectó a los ratones por vía intranasal con 2,4 x 10⁷ UFC de *M. avium* LPR. Se asignó

- aleatoriamente a los ratones a 7 grupos de 6 ratones: Control Temprano (EC), Control Tardío (LC), CLA 200 mg/kg, CEM-101 200 mg/kg, CEM-101 100 mg/kg, CEM-101 50 mg/kg, CEM-101 25 mg/kg. Una semana después de la infección se trató a los ratones con los agentes anteriores por vía oral por alimentación por sonda en un volumen de 0,2 ml 5 días/semana durante 4 semanas. Se sacrificó el grupo EC al inicio de la terapia para determinar la carga de infección. Se sacrificó un grupo LC al final del tratamiento para determinar el nivel de infección sin terapia. Se sacrificó a los ratones por inhalación de CO2 después de terminar la terapia. Se extrajeron asépticamente los pulmones y los bazo derechos y se pulverizaron en un homogeneizador de tejidos sellado (IdeaWorks! Laboratory Devices, Syracuse, NY). El número de organismos viables se determinó por dilución en serie y valoración en placas de agar 7H10. Las placas se incubaron a 37°C en aire ambiente durante 14 días antes del recuento.
- 10 Evaluación estadística. Los recuentos de células viables se convirtieron a log₁₀ y a continuación se evaluaron por ANOVA. Se realizaron análisis post-hoc usando la prueba de comparaciones múltiples de Tukey. La significación estadística se aceptó con un valor P de menos de 0,05.
- 15 El intervalo de CIM para las cepas CLA-S con respecto a CLA fue de 0,125 a 8 µg/ml mientras que los CIM para CEM-101 estuvieron comprendidos entre 0,125 y 16 µg/ml. Los CIM de CLA con respecto a los aislados de CLA-R estuvieron comprendidos entre 32 y 128 µg/ml mientras que el intervalo para CEM-101 fue de 8 a 16 µg/ml. MAC LPR fue la cepa de control.

20 TABLA. CIM de Claritromicina (CLA) y CEM-101 con respecto a complejo M. avium.

| Aislado | CEM 101 CIM µg/ml | Claritromicina CIM µg/ml | Claritromicina resistente R o susceptible S |
|----------------------------|-------------------|--------------------------|---|
| <i>Mycobacterium avium</i> | | | |
| MAC LPR | 8 | 2 | S |
| MAC 1408 | 0,25 | 0,25 | S |
| MAC 9141 | 1 | 0,25 | S |
| MAC SMT | 0,125 | 0,25 | S |
| MAC FAR | 0,125 | 0,125 | S |
| MAC KZL | 8 | 1 | S |
| MAC GRL | 8 | 2 | S |
| MAC TRY | 8 | 0,5 | S |
| MAC 101 | 0,25 | 0,125 | S |
| MAC KAL | 16 | 8 | S |
| MAC TEL | 8 | 2 | S |
| MAC 3404.4 | 0,125 | 0,125 | S |
| MAC 103 | 8 | 64 | R |
| MAC Pry | 8 | 64 | R |
| MAC 320 | 8 | 64 | R |
| MAC 216 | 8 | 32 | R |
| MAC 643 | 8 | 64 | R |
| MAC 309 | 8 | 64 | R |
| MAC 621 | 16 | 128 | R |
| MAC 623 | 16 | 64 | R |
| MAC 110 | 8 | 64 | R |
| MAC 224 | 8 | 128 | R |
| MAC 625 | 8 | 64 | R |
| MAC 108 | 8 | 64 | R |

- Se produjo un aumento significativo en el crecimiento de MAC LRP en los bazo y los pulmones de ratones no tratados en el periodo de tratamiento de 4 semanas ($P < 0,05$). La reducción en el crecimiento de MAC LPR en los bazo y los pulmones fue significativa para ratones que recibieron CLA a 200 mg/kg y CEM-101 a 200, 100 y 50 mg/kg en comparación con los últimos controles ($P < 0,05$), pero no para CEM-101 a 25 mg/kg ($P > 0,05$). Aunque la reducción en UFC de MAC LPR fue mayor en los bazo y los pulmones de ratones que recibieron CEM-101 a 200 mg/kg en comparación con el grupo de CLA a 200 mg/kg no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$). Se produjo una dosis-respuesta de CEM-101 observada en los bazo y los pulmones (FIG. 1 y FIG. 2).

30

CEM-101 tuvo una potente actividad *in vitro* frente a aislados MAC de CLA-R y CLA-S. El intervalo de CIM para CEM-101 se mantuvo sin cambios cuando se comparó la actividad entre las cepas resistentes y susceptibles. CEM-101 también tuvo una potente actividad *in vivo* que fue ligeramente mejor que CLA frente a la cepa MAC LPR de *M. avium* CLA-S en el modelo murino de infección por *M. avium*. El modelo estándar se usó para probar la actividad antimicrobiana de CLA y CEM-101 que incluye interrupciones terapéuticas en 2 días durante los fines de semana.

EJEMPLO. CEM-101 es bactericida frente a *M. avium* y significativamente activo frente a *M. leprae*.

| Resumen de actividad <i>in vitro</i> de <i>M. avium</i> y <i>M. leprae</i> | | |
|--|--|-------------------------|
| Organismo | CIM ₉₀ (intervalo) (µg/mL) | CBM (intervalo) (µg/mL) |
| <i>M. avium</i> (30) | 1 (1) | 2(2) |
| <i>M. leprae</i> (1) | 0,15 µg/mL de viabilidad reducida en cultivos axénicos (p<0,001) | |

10

EJEMPLO. CEM-101 muestra potente actividad frente a *M. avium*, que incluye aislados resistentes a macrólidos para los cuales se refirió anteriormente que los macrólidos y cetólidos de comparador tenían una menor actividad (≥ 4 veces menos activos que CEM-101) (Tabla 7). CEM-101 es bactericida para *M. avium* con una CBM de 2 µg/mL frente a todas las cepas probadas.

15

TABLA. Resumen de actividad *in vitro* de *M. avium*

| Organismo | N | Compuesto | CIM ₉₀ (intervalo) (µg/mL) | CBM (intervalo) (µg/mL) |
|-----------------|----|-----------|---------------------------------------|-------------------------|
| <i>M. avium</i> | 30 | CEM-101 | 1 (1) | 2 (2) |

CEM-101 mostró potente actividad frente a *M. avium*, que incluye *M. avium* resistente a macrólidos. Los datos publicados en otros macrólidos y cetólidos refieren una actividad significativamente menor que la observada en el estudio con CEM-101 (≥ 4 veces menor) y estos agentes no están activos frente a aislados resistentes a la claritromicina y la azitromicina (Bermudez 2007; Cynamon 2000). Además, se demostró que CEM-101 era bactericida para *M. avium* a las concentraciones ensayadas (CBM 2 µg/mL) (Tabla 4). Esto contrasta con una ausencia de actividad bactericida importante para macrólidos, telitromicina o cetroomicina (Bermudez 2001).

25 Existen estudios *in vivo* en curso en ratones infectados con cepa susceptible a macrólidos MAC 101.

TABLA. Susceptibilidad de *M. avium* a CEM-101

| Organismo | N | Fenotipo | Compuesto | CIM (µg/mL) | Intervalo (µg/mL) | CBM (µg/mL) |
|-------------------|----|-------------|-----------|-------------|-------------------|----------------|
| <i>M. avium</i> . | 24 | susceptible | CEM-101 | 1 | 1 | 2 |
| | 6 | resistente | CEM-101 | 1 | 1 | 2 ^a |

a. Las CBM se calcularon para 4 de las cepas resistentes.

EJEMPLO. Valores de CIM (µg/mL) de CEM-101 frente a cepas XDR clínicas de *M. tuberculosis* (50 µg/mL concentración más elevada ensayada).

30

| Cepa | OB031 | OB062 | OB082 | OB076a | OB076b | OB019 | OB081 | OB005 |
|-----------|-----------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|
| 1 semana | 0,049 | -- | 0,049 | 0,049 | 0,049 | -- | -- | 3,125 |
| 2 semanas | 0,78-1,56 | 0,39-0,78 | 0,098 | 0,098 | 0,049 | 1,56 | 12,5 | 12,5 |

La CIM se toma como la concentración que evita completamente todo crecimiento visible. Las placas de CIM se volvieron a leer después de 2 semanas de crecimiento debido a ciertas cepas de crecimiento lento (OB062, OB019 y OB081). Algunas CIM fueron dependientes también del número global de células. La cepa OB031 tuvo inicialmente una CIM de 0,049 µg/mL pero cambió después de una semana (a medida que aumentaba el número de células) a 0,78-1,56 µg/mL.

También se sometió a ensayo CEM-101 frente a macrófagos infectados y fue muy efectiva frente a crecimiento de MTb en los macrófagos. La actividad con respecto a MTb en los macrófagos se basa en las lecturas de ATP en MTb liberado de las células tratadas infectadas en diversos instantes temporales, que se dejaron crecer, y que mostraron una disminución de 10 veces en ATP de células tratadas con 1 µg/mL de CEM-101.

EJEMPLO. En dos experimentos *in vitro* frente a bacterias replicantes, CEM-101 fue más activa que la claritromicina frente a *Mycobacterium tuberculosis*. CEM 101 está activa frente a *M. tuberculosis* latente y *M. tuberculosis*

45

replicante CEM-101 fue significativamente más activa frente a *M. tuberculosis* no replicante.

TABLA. Resumen de actividad *in vitro* de *M. tuberculosis*

| ID | Cultivo replicante | | Cultivo no replicante |
|----------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| | MABA CIM (μM) | Aero RLU (μM) | LORA (μM) |
| CEM-101 | 9,23 | 7,19 | 10,43 |
| | 9,17 | 6,95 | 7,55 |
| Claritromicina | 13,34 | 18,82 | >128 |
| | 14,54 | 22,46 | 43,00 |

MABA: Ensayo de azul Alamar en microplaca; Aero RLU: Unidades luminosas relativas en condiciones aerobias condiciones; LORA: Ensayo de recuperación de oxígeno baja (Anaerobic). Claritromicina LORA normalmente >128 μM .

5 EJEMPLO. Se determinó que CEM-101, a diferencia de la clindamicina, era curativo en una infección palúdica murina que evaluó la actividad frente a *Plasmodium berghei* en el momento en que se sacrificó a los ratones para las pruebas. Se ha comunicado que los macrólidos en general, que incluyen telitromicina (MABA CIM 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$), tienen escasa actividad frente a *M. tuberculosis*. La claritromicina tiene una actividad débil *in vitro* (MABA CIM 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e *in vivo*, y se usa en tuberculosis resistente a múltiples fármacos donde las opciones terapéuticas son limitadas. La cetromicina MABA CIM 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ fracasó para reducir significativamente la UFC en los pulmones de ratones después del tratamiento con 100 mg/kg una vez al día durante 3 semanas (Zhu 2008). CEM-101 fue más activo frente a *Mycobacterium tuberculosis* replicante y tuvo un diferencial todavía mayor frente a *M. tuberculosis* no replicante (LORA) cuando se comparó con claritromicina (Tabla 3).

15 EJEMPLO. Actividad *in vitro* de CEM-101. CEM-101 produjo una destrucción variable y lenta *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* en el ensayo de 72 horas y el ensayo de 120 horas.

TABLA. Actividad *in vitro* de *P. falciparum* en el ensayo de 72 horas (48 + 24)

| Fármaco | IC ₅₀ NF54 | | | |
|------------|-----------------------|----------|----------|----------|
| | Prueba 1 | Prueba 2 | Prueba 3 | Prueba 4 |
| CEM-101 | 919 | 1536 | 1487 | 1258 |
| Cloroquina | 4,4 | 5,4 | 4,4 | 4,8 |
| Artesunato | 3,0 | 3,2 | 3,0 | 2,8 |

20

TABLA. Actividad *in vitro* de *P. falciparum* en el ensayo de 120 horas (96 + 24)

| Fármaco | IC ₅₀ NF54 | | |
|--------------|-----------------------|----------|----------|
| | Prueba 1 | Prueba 2 | Prueba 3 |
| CEM-101 | <156 | <15 | 2,4 |
| Clindamicina | <7,8 | 5,3 | 5,3 |
| Cloroquina | 4,6 | 4,6 | 4,7 |
| Artesunato | 4,2 | 3,9 | 3,3 |

La actividad antipalúdica *in vivo* se demostró en ratones infectados por vía intravenosa con *P. berghei* cepa ANKA. Los ratones de control sobrevivieron en promedio 4 días después de la infección.

25 EJEMPLO. Actividad de CEM-101 en ratones infectados. La actividad antipalúdica *in vivo* se demostró en ratones infectados por vía intravenosa con *P. berghei* cepa ANKA. Los ratones de control sobrevivieron en promedio 4 días después de la infección. El tratamiento con CEM-101 a 4 x 100 mg/kg produjo la curación, que se definió como supervivencia en el Día 30 sin parásitos detectables. La clindamicina en la misma dosis produjo un aumento de la supervivencia sólo en el Día 15. El artesunato en este modelo de paludismo murino requiere la misma dosis oral (4 x 100 mg/kg) para producir la curación.

TABLA. Actividad antipalúdica *in vivo* frente a *P. berghei* (GFP MRA-865)

| Compuesto | 1 x 100 mg/kg (oral) | | 4 x 100 mg/kg (oral) | | |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------|
| | Actividad (%) | Supervivencia (días) | Actividad (%) | Supervivencia ^a (días) | Curación (%) |
| Control no tratado | - | 4 | - | 4 | 0 |
| CEM-101 (DMSO) | 80,05 | 15,7 | 99,79 | 30,0 | 100 |

| | | | | | |
|---------------------|-------|------|-------|------|-----|
| CEM-101 (HMPC) | 81,45 | 12,7 | 99,79 | 30,0 | 100 |
| Azitromicina (DMSO) | 70,39 | 14,0 | 99,11 | 30,0 | 0 |
| Azitromicina (HMPC) | 65,19 | 14,0 | 99,13 | 24,0 | 0 |
| Clindamicina (DMSO) | 78,79 | 7,0 | 99,75 | 18,3 | 0 |
| Clindamicina (HMPC) | 79,06 | 7,3 | 99,59 | 20,0 | 0 |

a. Los ratones supervivientes se sacrificaron en el Día 31 para determinar la presencia o ausencia de parásitos.

Se observa que la sangre de animales tratados con CEM-101 está libre de parásitos, mientras que la de animales 5 tratados con azitromicina no lo está, tal como se muestra en la tabla siguiente.

| Sustancias | Dosificaciones mg/kg: 4X | | Vía | Observación visual | Recuento eritrocitario con parásitos en una gota de sangre (realizado por microscopio) | | |
|--------------|--------------------------|------|------|--------------------|--|-------|-------|
| CEM-101 | 100 | DMSO | p.o. | neg | 0 | 0 | 0 |
| CEM-101 | 100 | HPMC | p.o. | neg | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | Recuento eritrocitario con parásitos sobre 100 (realizado por FACS) | | |
| Azitromicina | 100 | DMSO | p.o. | pos | 34,32 | 2,20 | 36,31 |
| Azitromicina | 100 | HPMC | p.o. | pos | X | 74,04 | X |

EJEMPLO. Actividad de CEM-101 como profiláctico. Ratones inoculados IV con 0,1 ml, 100.000 de esporozoítos de *P. berghei* ANKA de mosquitos. Fármaco administrado en Día -1, 0 y 1, una vez al día durante 3 días.

10

| Fármaco # | Dosis | Vía | Día de la muerte | Actividad |
|-----------|-------|-----|------------------|---|
| Ninguno | 0 | sc | 6 | N/D |
| CEM 101 | 160 | | - | Curativo completo |
| | 120 | | - | Curativo completo |
| | 80 | | - | Curativo completo |
| | 40 | | - | Curativo completo |
| Ninguno | 0 | PO | 6-7 | N/D |
| CEM 101 | 160 | | - | Curativo completo |
| | 120 | | - | Curativo completo (3 ratones) Aclaramiento con recrudescencia (2 ratones) |
| | 80 | | - | Curativo completo (3 ratones) Aclaramiento con recrudescencia (2 ratones) |
| | 40 | | - | Aclaramiento con recrudescencia |

CEM-101 está activo *in vitro* frente a *P. falciparum* en ensayos de incubación extendidos que miden la potencia de los inhibidores que muestran efectos de muerte retardados. CEM-101 está activo también frente a fases sanguíneas en ratones infectados con *P. berghei*.

15

La dosis-respuesta para CEM-101 se caracterizó en tratamiento de fase sanguínea y modelos de ratones infectados por *P. berghei* profilácticos causales usando dosificación PO o SC de 3 días. La eficacia se midió por número de ratones con parasitemia retardada y ratones que estaban libres de paludismo en el día 31. Se evaluó la actividad de fase hepática antipalúdica en ratones infectados con luciferasa que expresa parásitos de *P. berghei* usando un

20

sistema de imagen *in vivo*.

Para infecciones en fase sanguínea, la dosis SC curativa mínima fue de 40 mg/kg/d x 3 días, mientras que la dosis mínima para la vía PO fue de 80 mg/kg/d x 3. En el modelo murino causal de *P. berghei*, CEM-101 fue curativo a 40 mg/kg/d x 3 días con dosificación SC o PO. No se observó toxicidad sistémica con dosificación SC o PO de hasta 25 160 mg/kg/d x 3 días. No se observó actividad antipalúdica demostrable frente a parásitos en fase hepática mediante análisis de imágenes *in vivo* de *P. berghei* de expresión de luciferasa con dosificación PO a 40 mg/kg/d x 3 días. Aunque no pudo medirse la actividad del fármaco frente a parásitos en fase hepática mediante imágenes *in vivo*, no se detectó infección en fase sanguínea en ratones con dosis bajas de hasta 40 mg/kg/d x 3 días y la dosis activa mínima fue de 20 mg/kg/d x 3 días.

30

CEM-101 muestra actividad profiláctica al 100% en modelos de paludismo murino causal con dosificación PO a 40 mg/kg/d x 3 días y 3/5 ratones permanecen libres de parásitos a 20 mg/kg/d x 3 días. El análisis de imágenes *in vivo*

de los parásitos en fase hepática sugiere que CEM-101 no influye en el crecimiento de parásitos a 40 mg/kg/d x 3 días. Basándose en ensayos de fármacos en fase sanguínea *in vitro* y en el mecanismo de inhibición de esta clase de compuestos, dosis más elevadas de CEM-101 pueden mostrar una actividad demostrable en fase hepática. Estos resultados sugieren que CEM-101 muestra un efecto de muerte retardada; es decir, los merozoítos de fase hepática en desarrollo son efectivamente parásitos no viables en fase sanguínea.

Los datos indican que los compuestos de la presente memoria descriptiva se describen como útiles en la profilaxis y el tratamiento de paludismo, lo que incluye cepas resistentes de *P. vivax* y/o *P. falciparum*, y que incluyen cepas resistentes a azitromicina. Los datos indican también que los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser útiles frente a uno o más de entre esporozoítos, trofozoítos, merozoítos, hipnozoítos, que según se refiere tienen ribosomas en apicoplastos y mitocondrias. Sin limitarse a ninguna teoría, en la presente memoria descriptiva se expone que la actividad descrita en la presente memoria descriptiva puede proceder al menos en parte de la actividad observada de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva para bajo pH. Se cree también en la presente memoria descriptiva que la actividad descrita en la presente memoria descriptiva puede proceder al menos en parte de la actividad intracelular observada de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva.

EJEMPLO. La actividad *in vitro* e *in vivo* frente a diferentes especies de parásitos de Plasmodium. CEM-101 se sometió a ensayo frente a formas intraeritrocitarias de *P. falciparum* procedentes de cultivos asíncronos de la cepa NF544. Se midió el crecimiento de parásitos durante 120 h mediante la incorporación de [³H]hipoxantina radiomarcada (en medio de cultivo libre de hipoxantina) añadido después de 96 h de incubación del fármaco y 24 h antes de la terminación de la prueba. CEM-101 se siguió durante 120 h. CEM-101 tiene una actividad retardada cuando se compara con otros agentes.

25 Datos de *P. falciparum in vitro* para CEM-101 en el ensayo de 72 h (48+24)

| Fármaco | IC50 NF54 ng/mL | | | |
|------------|-----------------|----------|----------|----------|
| | PRUEBA 1 | PRUEBA 2 | PRUEBA 3 | PRUEBA 4 |
| CEM-101 | 919 | 1.536 | 1.487 | 1.258 |
| Cloroquina | 4,4 | 5,4 | 4,4 | 4,8 |
| Artesunato | 3,0 | 3,2 | 3,0 | 2,8 |

Datos de *P. falciparum in vitro* para CEM-101 en el ensayo de 120 h (96+24)

| Fármaco | IC50 NF54 ng/mL |
|--------------|-----------------|
| EM-101 | 2,4 |
| Clindamicina | 5,3 |
| Cloroquina | 4,7 |
| Artesunato | 3,3 |

30 EJEMPLO. CEM-101 se sometió a ensayo en el modelo murino de *P. berghei* tal como describen Vennerstrom y col. Nature 430(7002):900-904 (2004), cuya descripción se incorpora en la presente memoria descriptiva como referencia. Los datos indican que CEM-101 tiene una actividad equivalente al artesunato en el modelo de ratón. Los datos indican que CEM-101 es curativo para el paludismo en ratones en el modelo.

35 TABLA. Actividad antipalúdica *in vivo* de *P. berghei* después de una única dosis de 100 mg

| Sustancias | Dosificaciones mg/kg: 1X | Vía | % Actividad * | Supervivencia de ratones en media de días | |
|---------------|--------------------------|------|---------------|---|------|
| Clindamicina | 100 | DMSO | p.o. | 78,79 | 7,0 |
| Clindamicina | 100 | HPMC | p.o. | 79,06 | 7,3 |
| CEM-101 | 100 | DMSO | p.o. | 80,05 | 15,7 |
| EM-101 | 100 | HPMC | p.o. | 81,45 | 12,7 |
| Azitromicina | 100 | DMSO | p.o. | 70,39 | 14,0 |
| Azitromicina | 100 | HPMC | p.o. | 65,19 | 14,0 |
| Control Día 4 | --- | --- | --- | --- | 4,0 |

* % actividad es la diferencia de la tasa de infección media del grupo de control no tratado y el grupo de prueba en porcentaje.

TABLA. Actividad antipalúdica *in vivo* de *P. berghei* después de 100 mg de dosis x 4 días

| Sustancias | Dosificaciones mg/kg: 4X | | Vía% | Actividad | Supervivencia de ratones en media de días |
|---------------|--------------------------|------|------|-----------|---|
| Clindamicina | 100 | DMSO | p.o. | 99,75 | 18,3 |
| Clindamicina | 100 | HPMC | p.o. | 99,59 | 20,0 |
| EM-101 | 100 | DMSO | p.o. | 99,79 | 30,0 |
| EM-101 | 100 | HPMC | p.o. | 99,79 | 30,0 |
| Azitromicina | 100 | DMSO | p.o. | 99,11 | 30,0 |
| Azitromicina | 100 | HPMC | p.o. | 99,13 | 24,0 |
| Control Día 4 | --- | --- | --- | --- | 4,0 |

EJEMPLO. CEM101 está activo cuando se somete a ensayo con respecto a cepa resistente a Azi (Fidock).

- 5 TABLA. CEM-101: Efecto en las líneas de *P. falciparum* Dd2 y 7G8 (las dos resistentes a múltiples fármacos) Fidock lab - 96 horas

| Línea | Ejecución | IC50 nM | Media IC50 nM | DT |
|------------|-----------|---------|---------------|------|
| Dd2 | 1 | 52,7 | 38,6 | 14,8 |
| Dd2 | 2 | 11,8 | | |
| Dd2 | 3 | 41,2 | | |
| | | | | |
| 7G8 | 1 | 16,6 | 18,5 | 5,2 |
| 7G8 | 2 | 10,5 | | |
| 7G8 | 3 | 28,3 | | |
| | | | | |
| AZR Dd2-R2 | 1 | 73,2 | 69,1 | 2,5 |
| AZR Dd2-R2 | 2 | 64,5 | | |
| AZR Dd2-R2 | 3 | 69,7 | | |
| | | | | |
| AZR 7G8-R1 | 1 | 77,9 | 80,2 | 16,1 |
| AZR 7G8-R1 | 2 | 53,4 | | |
| AZR 7G8-R1 | 3 | 109,1 | | |

EJEMPLO. Concentraciones de CEM-101 y claritromicina en el corazón. Después de 14 días de dosificación diaria en monos, CEM-101 mostró niveles significativamente menores en el corazón que la claritromicina.

10

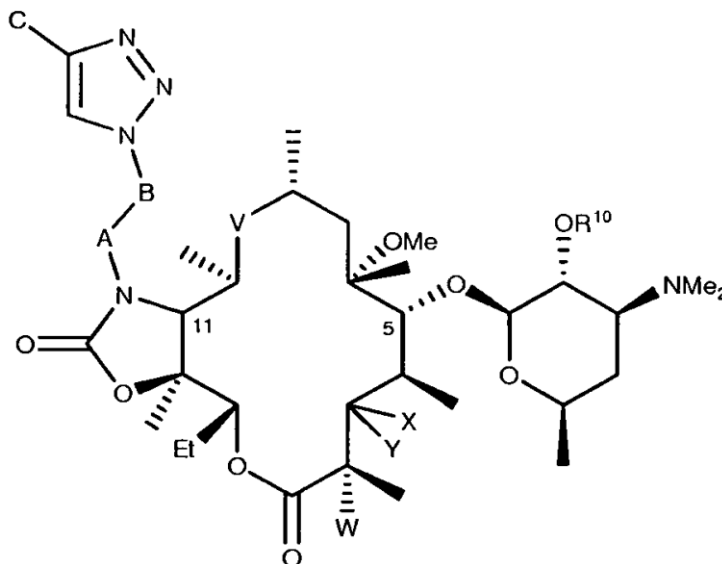
EJEMPLO. Niveles de CEM-101, telitromicina y claritromicina en el pulmón. Después de 14 días de dosificación diaria en monos, CEM-101 mostró niveles significativamente superiores en el pulmón que la claritromicina o la telitromicina.

- 15 EJEMPLO. Actividad intracelular de CEM-101. Comparado con azitromicina, telitromicina y claritromicina, CEM-101 mostró una acumulación intracelular significativamente mayor. Después de 24 horas, la concentración intracelular de CEM-101 fue más de 2 veces superior que cualquiera de entre azitromicina, claritromicina y telitromicina, en orden decreciente de capacidad para acumulación intracelular. La acumulación intracelular de CEM-101 fue dependiente de la dosis.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre paludismo, un complejo Mycobacterium avium, una tuberculosis por Mycobacterium o una infección por Nocardia en un paciente, donde el compuesto tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

10

R₁₀ es hidrógeno;

X es H; e Y es OR₇; donde R₇ es un monosacárido o disacárido, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, o -C(O)-NR₈R₉, donde R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; o X e Y se toman conjuntamente con el carbono al que se fijan para formar carbonilo;

15

V es -C(O)-, -C(=NR₁₁)-, -CH(NR₁₂, R₁₃)-, o -N(R₁₄)CH₂-, donde N(R₁₄) se fija al carbono C-10; donde R₁₁ es hidroxilo o alcoxi, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido y carbamoilo; R₁₄ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, aralquilo, alquilarilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, dimetilaminoalquilo, acilo, sulfonilo, ureido o carbamoilo;

20

W es H, F, Cl, Br, I u OH;

A es -CH₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -C(O)NHS(O)₂-;

B es -(CH₂)_n- donde n es un número entero comprendido entre 0 y 10, o B es una cadena de carbonos insaturada de 2 a 10 carbonos; y

25

C es hidrógeno, hidroxilo, acilo, aciloxi, sulfonilo, ureido o carbamoilo, o alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, ar(alquilo C₁-C₁₂) opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

2.

El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₇ es un azúcar aminado o un

30

azúcar halogenado.

3.

El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₇ es 4-nitro-fenilacetilo o 2-piridilacetilo.

35

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es H; e Y es OR₇, donde R₇ es un monosacárido.

5.

El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde X e Y se toman conjuntamente con el carbono al que se fijan para formar carbonilo.

40

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde V es C(O).
7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es CH₂.
- 5 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde B es -(CH₂)_n- donde n es un número entero comprendido entre 0 y 10.
9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde W es F.
- 10 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde C es aminoarilo o alquilaminoarilo.
11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde C es ar(alquilo C₁-C₁₂), arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- 15 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es CEM-101 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es CEM-101.
- 20 14. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde la enfermedad es tuberculosis o paludismo.
15. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde el paciente es un ser humano.
- 25 16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 donde el paciente es un ser humano, que está inmunodeprimido.
17. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde la enfermedad es paludismo.
- 30 17. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde la enfermedad es una infección por Plasmodium.
- 35 19. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde la enfermedad es una infección por Plasmodium falciparum.
20. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde la enfermedad es una infección por Plasmodium berghei.
- 40 21. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde la enfermedad es una infección por Plasmodium vivax resistente.

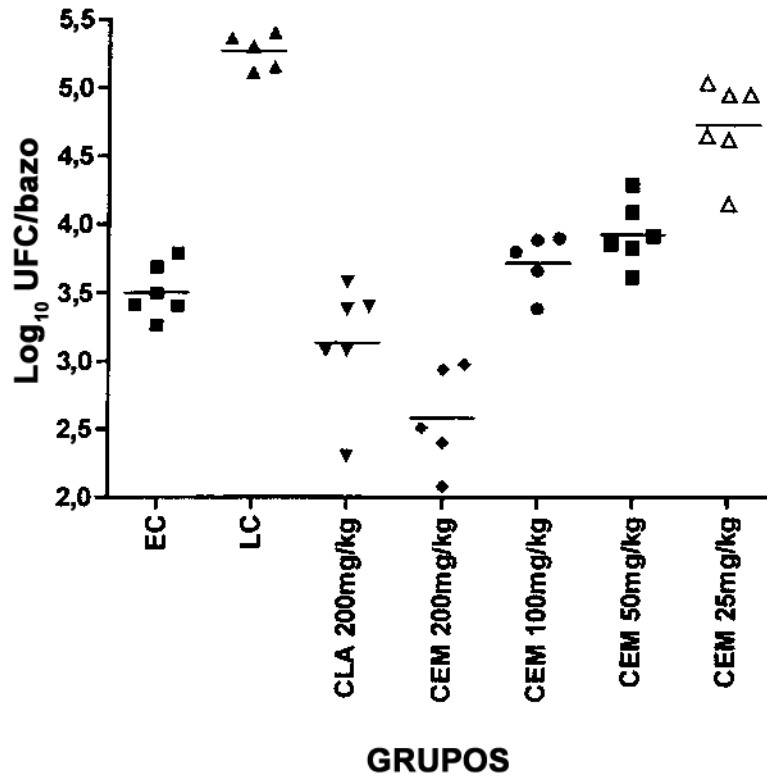


Fig. 1

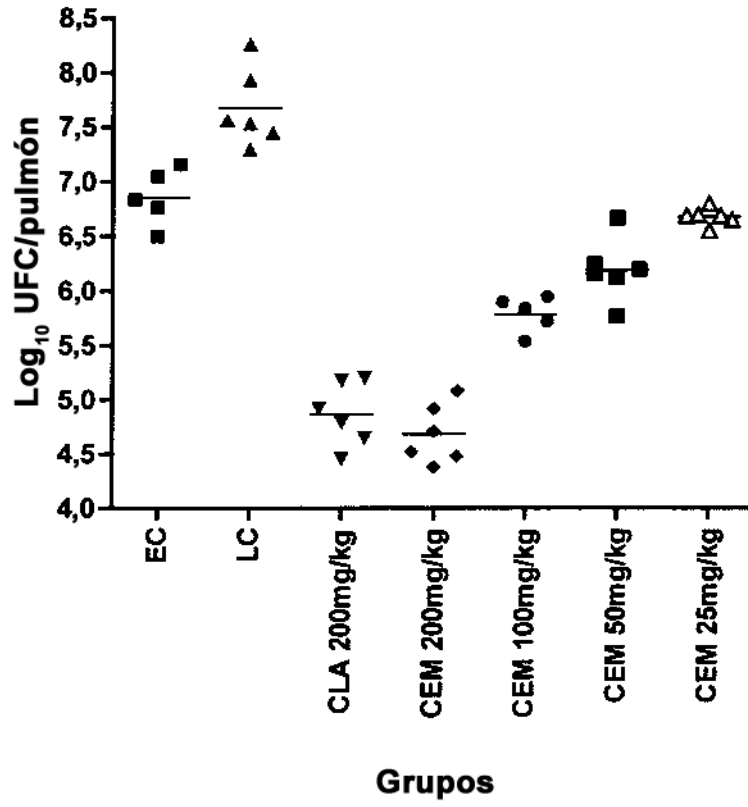


Fig. 2