

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 101**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/06** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2007 E 07751991 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **12.11.2008 EP 1988776**

54 Título: **Medicamentos antivirales para tratamiento de infecciones por arenavirus**

30 Prioridad:

**02.03.2006 US 778107 P**

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

**08.02.2013**

73 Titular/es:

**SIGA TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)  
4575 SW Research Way, Suite 230  
Corvallis, OR 97333 , US**

72 Inventor/es:

**HRUBY, DENNIS, E.;  
BOLKEN, TOVE;  
AMBERG, SEAN y  
DAI, DONGCHENG**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

**ES 2 395 101 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

Medicamentos antivirales para tratamiento de infecciones por arnavirus

## CAMPO

5 [0001] El uso de derivados y análogos del benzimidazol, así como composiciones que contengan el mismo, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades virales asociadas con la familia Arnavirus como la fiebre de Lassa, la fiebre hemorrágica Argentina, la fiebre hemorrágica Boliviana y la fiebre hemorrágica Venezolana.

## DECLARACIÓN SOBRE INVESTIGACIÓN O DESARROLLO PATROCINADO POR EL GOBIERNO FEDERAL

10 [0002] La investigación aquí descrita fue en parte sufragada con fondos provenientes del Gobierno de los Estados Unidos (Subvención num. 7R43AI056525) y el Gobierno de los Estados Unidos, por tanto, puede tener ciertos derechos en la invención.

## ANTECEDENTES

15 [0003] La fiebre hemorrágica vírica es una enfermedad grave caracterizada por grandes daños vasculares y diátesis de sangrado, fiebre, e implicaciones de múltiples órganos. Muchos virus diferentes pueden causar este síndrome, cada uno con su propio reservorio animal, modo de transmisión, tasa de letalidad y resultado clínico en humanos. Estos virus se distribuyen a lo largo de cuatro familias de virus, la *Arenaviridae*, la *Bunyaviridae*, la *Filoviridae* y la *Flaviviridae*. Varios de estos virus generan significativa morbilidad y mortalidad y pueden ser altamente infecciosos por difusión de aerosoles, promoviendo la preocupación por la militarización. En 1999, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) identificaron y categorizaron potenciales agentes de terrorismo biológico como parte de una iniciativa del Congreso para mejorar las capacidades de respuesta al bioterrorismo. Los Filovirus y Arnavirus fueron designados como categoría A, definidos como aquellos patógenos con mayor impacto potencial sobre la salud y seguridad pública, potencial de difusión a gran escala, capacidad de perturbación civil y mayor necesidad no alcanzada de preparación de salud pública. El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) desde entonces ha ampliado la lista de la categoría A, añadiendo varios Bunyavirus y Flavivirus hemorrágicos. Además, el Grupo de Trabajo sobre Biodefensa Civil describió varios virus de fiebre hemorrágica, incluyendo el Lassa, así como aquellos con mayor riesgo de ser usados como armas biológicas y recomendó la búsqueda de nuevas terapias antivirales.

20 [0004] Las opciones de prevención y tratamiento para virus de fiebre hemorrágica son limitadas. Con la excepción de una vacuna eficaz contra la fiebre amarilla, ninguna vacuna con licencia o medicamento antiviral aprobado por la FDA está disponible. La Ribavirina intravenosa ha sido utilizada con éxito para tratar Arnavirus y Bunyavirus, aunque su uso tiene significativas limitaciones (ver a continuación). Además, ha habido informes recientes de prometedoras vacunas para el Ébola y el Lassa. Aunque una vacuna exitosa podría ser un componente crítico de una eficaz biodefensa, el retraso normal para el comienzo de la inmunidad, potenciales efectos secundarios, costes y logística asociada con vacunaciones de civiles a gran escala contra un agente de bajo riesgo de amenaza sugiere que una biodefensa integral incluya un elemento separado de respuesta rápida. Por lo tanto sigue siendo una necesidad urgente desarrollar productos seguros y efectivos para proteger contra posibles ataques biológicos.

35 [0005] El virus de la fiebre de Lassa es un miembro de la familia *Arenaviridae*, una familia de los virus de ARN con cubierta. La infección por Arnavirus en roedores, el animal huésped natural, es usualmente crónica y asintomática. Varios Arnavirus pueden causar fiebre hemorrágica grave en seres humanos, incluyendo los virus Lassa, Machupo, Guanarito y Junín. La transmisión a seres humanos puede ser resultado del contacto directo con roedores infectados o su hábitat, a través de secreciones nebulizadas de roedores o por contacto con los fluidos corporales de una persona infectada. Aunque los Arnavirus se encuentran por todo el mundo, la mayoría de las especies virales se localizan geográficamente en una determinada región, reflejando el rango del roedor huésped específico involucrado. La familia *Arenaviridae* contiene un solo género (*Arenavirus*) que se divide en dos linajes principales, en base al examen serológico y filogenético. La fiebre de Lassa forma parte de los Arnavirus del Viejo Mundo; los Arnavirus del Nuevo Mundo pueden ser además divididos en tres clados (A-C), uno de los cuales (clado B) contiene varios de los virus patógenos de fiebre hemorrágica de Categoría A.

45 [0006] La fiebre de Lassa es endémica en África occidental, particularmente en los países de Guinea, Liberia, Sierra Leona y Nigeria. Las infecciones humanas se estiman en 100.000 a 500.000 por año. Los síntomas iniciales de la fiebre de Lassa aparecen unos 10 días después de la exposición, e incluyen fiebre, dolor de garganta, dolor de pecho y espalda, tos, vómitos, diarrea, conjuntivitis, edema facial, proteinuria y hemorragia mucosal. El diagnóstico clínico es a menudo difícil debido al carácter no específico de los síntomas. En casos fatales, continuando la progresión de los síntomas conduce a la aparición de shock. Entre los pacientes hospitalizados, la tasa de mortalidad es del 15-20%, aunque la tasa de letalidad en algunos brotes se ha informado como más del 50%. Los virus infecciosos pueden permanecer en los líquidos corporales de pacientes convalecientes durante varias semanas. La sordera transitoria o permanente es común en los sobrevivientes y parece ser tan frecuente en los casos leves o asintomáticos como en los casos graves. La fiebre de Lassa es ocasionalmente importada en Europa y Estados Unidos, la vez más reciente en 2004. El riesgo de que el virus llegue a ser endémico fuera del África Occidental parece bajo, debido a la naturaleza del roedor huésped. Sin embargo, la combinación entre el aumento mundial de viajes y la adaptación viral presenta una

posibilidad finita de un virus “saltando” a un nuevo ecosistema. Por ejemplo, el virus del Nilo Occidental fue introducido en 1999 en el área de la ciudad de Nueva York y ahora es endémico en los Estados Unidos.

**[0007]** Un pequeño ensayo realizado en Sierra Leona en la década de 1980 demostró que puede reducirse la mortalidad por fiebre de Lassa en pacientes de alto riesgo siguiendo un tratamiento con Ribavirina intravenosa, un análogo de nucleótido que muestra una actividad antiviral no específica. Se ha mostrado que la Ribavirina inhibe la síntesis *in vitro* viral de ARN de fiebre de Lassa. Aunque de disponibilidad limitada, la Ribavirina intravenosa está disponible para su uso compasivo bajo un nuevo protocolo de investigación de fármacos. También está disponible en forma oral para tratar la hepatitis C (en combinación con interferón), aunque se sabe menos acerca de la eficacia de la Ribavirina administrada por vía oral para tratar la fiebre de Lassa. Como un análogo de nucleótido, la Ribavirina puede interferir con la replicación del ADN y ARN, y de hecho se ha visto teratogenicidad y letalidad embrionaria en varias especies animales. Por lo tanto está contraindicada para pacientes embarazadas (un fármaco categoría X del embarazo). Además, está asociada a una anemia hemolítica relacionada con la dosis; a pesar de que la anemia es reversible, ocurren sucesos cardíacos y pulmonares asociados con la anemia en aproximadamente el 10% de los pacientes de hepatitis C que reciben terapia con Ribavirina-Interferón. La Ribavirina intravenosa es cara, y su administración IV diaria a una amplia población civil en caso de emergencia sería un enfoque engorroso. Es posible que estudios posteriores puedan eventualmente apoyar el uso oral de interferón, ya sea solo o en combinación con otros antivirales, para el tratamiento de la fiebre de Lassa. Una terapia antiviral exitosa a menudo implica administrar una combinación de productos farmacéuticos, como para el tratamiento de hepatitis C crónica con Interferón y Ribavirina, y el tratamiento del SIDA con terapia antirretroviral altamente activa (HAART), un cóctel de tres fármacos diferentes. Debido a la alta tasa de mutación y a la naturaleza de cuasiespecies asociadas con los virus, el tratamiento con compuestos que actúan sobre múltiples dianas distintas puede ser más exitoso que el tratamiento con un solo medicamento.

**[0008]** El genoma del Arenavirus consiste en dos segmentos de ARN de cadena simple, cada uno de los cuales codifica para dos genes orientados de forma opuesta (denominado ambisentido). El mayor de los dos segmentos, el L ARN (7.2 kb), codifica las proteínas L y Z. La proteína L es la ARN polimerasa ARN-dependiente, y la proteína Z es una pequeña proteína de dedo RING ligante de cinc que participa en la brotación de virus. El S ARN (3,4 kb) codifica la nucleoproteína (NP) y el precursor de la glicoproteína de envoltura (GPC).

**[0009]** La glicoproteína de envoltura está embebida en la bicapa lipídica que rodea a la nucleocápsida vírica. Las características de la glicoproteína de Arenavirus sugiere que puede ser clasificada como una envoltura Tipo I, que es tipificada por la hemaglutinina de la gripe y se encuentra también en retrovirus, paramixovirus, coronavirus y filovirus. Las envolturas del Tipo I funcionan tanto para fijar el virus a receptores específicos de la célula huésped como para mediar en la fusión de la membrana viral con la membrana huésped, depositando así el genoma viral dentro de la célula huésped. La translocación cotranslacional de la proteína de envoltura a través de la membrana del retículo endoplasmático es facilitada por un péptido señal N-terminal que posteriormente se elimina por una peptidasa señal. La proteólisis post-traslacional procesa adicionalmente la envoltura a una subunidad N-terminal (denotada GP1 para arenavirus), la cual contiene los determinantes de enlace del receptor y una subunidad transmembrana C-terminal (GP2), la cual es capaz de someterse a los importantes reordenamientos conformacionales que están asociados con la fusión de membrana. Las dos subunidades permanecen asociadas entre sí y se ensamblan en complejos trímericos de este heterodímero, aunque se ha informado que las glicoproteínas de Arenavirus de envoltura tienen una estructura tetramérica. Las glicoproteínas de envoltura maduras se acumulan en el sitio de brotación viral, como la membrana plasmática, y por lo tanto están incrustados en la envoltura que el virus adquiere cuando ocurre la brotación viral.

**[0010]** El péptido señal de la glicoproteína de Arenavirus es bastante inusual; en 58 aminoácidos de longitud, es más grande que la mayoría de péptidos señal. Además, permanece asociado con la envoltura y con viriones maduros y parece ser importante para el posterior procesamiento GP1-GP2. Este proceso es esencial para la función de envoltura y es mediado por la subtilasa celular SKI-1/SIP. La glicoproteína de envoltura interactúa directamente con el receptor celular del huésped para facilitar la entrada viral en la célula diana. El receptor de arenavirus del Viejo Mundo es  $\alpha$ -dístroglicano, un componente principal del complejo de la glicoproteína distrofina. Los arenavirus del Nuevo Mundo parecen haber divergido a partir de este receptor, ya que sólo los virus de clado C utilizan  $\alpha$ -dístroglicano como un receptor principal. Aún no se ha identificado el receptor para los arenavirus clados A y B del Nuevo Mundo.

**[0011]** Lo que se necesita en la materia son terapias nuevas y preventivas para el tratamiento de infecciones virales y enfermedades asociadas, como la causada por el virus de la fiebre hemorrágica tal como el Arenavirus.

**[0012]** Las siguientes publicaciones representan el estado de la técnica. Se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

1. Beyer, W. R., D. Pöplau, W. Garten, D. von Laer, y O. Lenz. 2003. Procesamiento Endoproteolítico de la glicoproteína del virus Coriomeningitis linfocítico por la subtilasa SKI-1/S1P. *J Virol* 77:2866-2872.

2. Beyer, W. R., M. Westphal, W. Ostertag, y D. von Laer. 2002. Vectores pseudotipados de los Oncoretrovirus y Lentivirus con la glicoproteína del virus Coriomeningitis linfocítico: generación, concentración y huésped de amplia gama. *J Virol* 76: 1488-1495.

3. Borio, L., T. Inglesby, C. J. Peters, A. L. Schmaljohn, J. M. Hughes, P. B. Jahrling, T. Ksiazek, K. M. Johnson, A. Meyerhoff, T. O'Toole, M. S. Ascher, J. Bartlett, J. G. Breman, E. M. Eitzen, Jr., M. Hamburg, J. Hauer, D. A. Henderson, R. T. Johnson, G. Kwik, M. Layton, S. Lillibridge, G. J. Nabel, M. T. Osterholm, T. M. Perl, P. Russell, y K. Tonat. 2002. Virus de la fiebre hemorrágica como armas biológicas: gestión de la salud pública y médica. *JAMA* 287:2391-2405.
- 5 4. Buchmeler, M. J., M. D. Bowen, y C. J. Peters. 2001. Arenaviridad: los virus y su reproducción, p. 1635-1668. En D. M. Knipe y P. M. Howley (ed.), *Fields virology*, 4th ed. ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia PA.
5. Burns, J. W., y M. J. Buchmeier. 1991. Interacciones proteína-proteína en el virus Coriomeningitis linfocítico. *Virology* 183:620-629.
- 10 6. Cao, W., M. D. Henry, P. Borrow, H. Yamada, J. H. Elder, E. V. Ravkov, S. T. Nichol, R. W. Compans, K. P. Campbell, y M. B. A. Oldstone. 1998. Identificación del  $\alpha$ -Distroglicano como receptor del virus Coriomeningitis linfocítico y del virus de la fiebre de Lassa. *Science* 282:2079-2081.
7. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. 2004. Importado fiebre de Lassa-New Jersey, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:894-897.
- 15 8. Colman, P. M., y M. C. Lawrence. 2003. La biología estructural de la fusión de la membrana viral tipo I. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:309-319.
9. Connor, R.I., B. K. Chen, S. Choe, y N. R. Landau. 1995. Vpr es necesario para una eficaz reproducción del virus de inmunodeficiencia humana tipo-1 en los fagocitos mononucleares. *Virology* 206:935-944.
10. Cummins, D., J. B. McCormick, D. Bennett, J. A. Samba, B. Farrar, S. J. Machin, y S. P. Fisher-Hoch. 1990. Sordera neurosensorial aguda en la fiebre de Lassa. *JAMA* 264:2093-2096.
- 20 11. Eichler, R., O. Lenz, T. Strecker, M. Eickmann, H.-D. Klenk, y W. Garten. 2003. Identificación de el péptido señal de la glicoproteína del virus de Lassa como factor de maduración trans-efecto. *EMBO Rep* 4:1084-1088. I.
12. Eichler, R., O. Lenz, T. Strecker, M. Eickmann, H.-D. Klenk, y W. Garten. 2004. El péptido señal de la glicoproteína del virus de Lassa muestra una nueva topología con una región luminal reticular endoplasmática extendida. *J Biol Chem* 279: 12293-12299.
- 25 13. Eichler, R., O. Lenz, T. Strecker, y W. Garten. 2003. El péptido señal de la glicoproteína del virus de Lassa GP-C muestra una longitud inusual. *FEBS Lett* 538:203-206.
14. Fisher-Hoch, S. P., O. Tomori, A. Nasidi, G. I. Perez-Oronoz, Y. Fakile, L. Hutwagner, y J. B. McCormick. 1995. Revisión de casos de fiebre de Lassa nosocomial en Nigeria: el alto precio de la mala práctica médica. *BMJ* 311: 857-859.
- 30 15. Gallaher, W. R., C. DiSimone, y M. J. Buchmeier. 2001. La superfamilia de la transmembrana viral: posible divergencia de las glicoproteínas de Arenavirus y Filovirus de un ancestro común del virus ARN. *BMC Microbiol* 1:1.
16. Geisbert, T. W., S. Jones, E. A. Fritz, A. C. Shurtleff, J. B. Geisbert, R. Liebscher, A. Grolla, U. Ströher, L. Fernando, K. M. Daddario, M. C. Guttieri, B. R. Mothé, T. Larsen, L. E. Hensley, P. B. Jahrling, y H. Feldmann. 2005. Desarrollo de una nueva vacuna para la prevención de la fiebre de Lassa. *PLoS Med* 2:e183.
- 35 17. Haas, W. H., T. Breuer, G. Pfaff, H. Schmitz, P. Köhler, M. Asper, P. Emmerich, C. Drosten, U. Gölnitz, K. Fleischer, y S. Günther. 2003. Fiebre de Lassa importada en Alemania: vigilancia y control de las personas en contacto. *Clin Infect Dis* 36:1254-1258.
18. Hass, M., U. Gölnitz, S. Müller, B. Becker-Ziaja, y S. Günther. 2004. Sistema replicón para el virus de Lassa. *J Virol* 78:13793-13803.
- 40 19. Jones, S. M., H. Feldmann, U. Ströher, J. B. Geisbert, L. Fernando, A. Grolla, H.-D. Klenk, N. J. Sullivan, V. E. Volchkov, E. A. Fritz, K. M. Daddario, L. E. Hensley, P. B. Jahrling, y T. W. Geisbert 2005. Vacuna recombinante atenuada viva que protege a los primates contra los virus de Ebola y Marburg. *Nat Med* 11:786-790.
20. Kunz, S., K. H. Edelmann, J. C. de la Torre, R. Gorney, y M. B. A. Oldstone. 2003. Mecanismos para la fragmentación, transporte, e integración de la glicoproteína del virus de Coriomeningitis linfocítica en viriones. *Virology* 314:168-178.
- 45 21. Lenz, O., J. ter Meulen, H.-D. Klenk, N. G. Seidah, y W. Garten. 2001. El precursor de la glicoproteína del virus de Lassa GP-C es procesado proteolíticamente por subtilasa SKI-1/S1P. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:12701-12705.
22. Liao, B. S., F. M. Byl, y K. K. Adour. 1992. Comparación audiométrica de pérdida de la audición por fiebre de Lassa y sordera súbita idiopática: evidencia de causa viral. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106:226-229.

23. McCormick, J. B., I. J. King, P. A. Webb, K. M. Johnson, R. O'Sullivan, E. S. Smith, S. Trippel, y T. C. Tong. 1987. Un estudio del caso y control del diagnóstico clínico y curso de la fiebre de Lassa. *J Infect Dis* 155:445-455.
24. McCormick, J. B., I. J. King, P. A. Webb, C. L. Scribner, R. B. Craven, K. M. Johnson, L. H. Elliott, y R. Belmont-Williams. 1986. Fiebre de Lassa. Terapia eficaz con ribavirina. *N Engl J Med* 314:20-26.
- 5 25. McCormick, J. B., P. A. Webb, J. W. Krebs, K. M. Johnson, y E. S. Smith. 1987. Un estudio prospectivo de la epidemiología y la ecología de la fiebre de Lassa. *J Infect Dis* 155:437-444.
26. Naldini, L., U. Blömer, P. Gallay, D. Ory, R. Mulligan, F. H. Gage, I. M. Verma, y D. Trono. 1996. Entrega del gen in vivo y transducción estable de las células indivisibles por un vector lentiviral. *Science* 272:263-267.
- 10 27. NIAID. 2002. Agenda NIAID de investigación de biodefensa para los agentes CDC de categoría A. NIH Publication No. 03-5308.
28. O'Brien, J., I. Wilson, T. Orton, y F. Pognan. 2000. Investigación del tinte fluorescente azul de Alamar (resazurina) para la evaluación de la citotoxicidad de células de mamíferos. *Eur J Biochem* 267:5421-5426.
29. Perez, M., R. C. Craven, y J. C. de la Torre. 2003. La pequeña proteína Z de dedo RING conduce Arenavirus incipientes: consecuencias para las estrategias antivirales. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:12978-12983.
- 15 30. Rotz, L. D., A. S. Khan, S. R. Lillibridge, S. M. Ostroff, y J. M. Hughes. 2002. Evaluación de la salud pública de agentes potenciales de terrorismo biológico. *Emerg infect Dis* 8:225-230.
31. Simmons, G., J. D. Reeves, A. J. Rennekamp, S. M. Amberg, A. J. Piefer, y P. Bates. 2004. Caracterización de Coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) alcanza su máximo con la entrada viral mediada por la glicoproteína. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4240-4245.
- 20 32. Spiropoulou, C. F., S. Kunz, P. E. Rollin, K. P. Campbell, y M. B. A. Oldstone. 2002. Arenavirus del Nuevo Mundo clado C, pero no virus clado A y B, utiliza el  $\alpha$ -Distroglicano como su principal receptor. *J Virol* 76:5140-5146.
33. Wool-Lewis, R. J., y P. Bates. 1998. Caracterización de entrada del virus de Ébola utilizando virus pseudotipados: identificación de líneas celulares receptoras deficientes. *J Virol* 72:3155-3160.
34. World Health Organization. 2000. Hoja informativa WHO de la fiebre de Lassa No. 179.
- 25 35. US4492708; US 2005/187390; US 2003/134853; US 2005/171038; WO03/099811.
36. Milate et al., "Collection of Czechoslovak chemical Communication", vol 59, n°3, 1994, pages 725-730.

## RESUMEN

[0013] Se proporcionan compuestos y composiciones y/o compuestos para uso en el tratamiento y profilaxis de infecciones virales, así como de enfermedades asociadas con infecciones virales en huéspedes vivos. En particular, se proporcionan compuestos y composiciones y/o compuestos para uso en el tratamiento y profilaxis de los virus de la fiebre hemorrágica, como el Arenavirus.

[0014] En una realización, se proporciona, para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de una infección viral o una enfermedad asociada con ella, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite en cantidad terapéuticamente eficaz, un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable. Además, se proporcionan compuestos de la Fórmula I, así como sales derivadas farmacéuticamente aceptables.

[0015] Los compuestos de la Fórmula I son como se definen en la reivindicación 1 adjunta.

[0016] En una realización, el mamífero tratado es un ser humano. En realizaciones particulares, la infección viral tratada es un virus de fiebre hemorrágica, como el *Arenavirus*. Los *Arenavirus* pueden seleccionarse del grupo que consta de Junin, Machupo, Guanarito, Sabia, Lassa, Tacaribe, and Pichinde.

[0017] Detalles de usos en los métodos y de formulaciones, se describen de forma más completa a continuación.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0018] Se proporcionan compuestos que son válidos para el tratamiento y profilaxis de infecciones virales, en concreto las infecciones arenavirales, incluyendo enfermedades asociadas con infecciones arenavirales en huéspedes vivos. En particular, se proporcionan compuestos y composiciones y/o compuestos para uso en el tratamiento y la profilaxis del virus de la fiebre hemorrágica, como el Arenavirus. Sin embargo, antes de proporcionar más detalles, primero se definirán los siguientes términos.

Definiciones

**[0019]** Conforme a esta descripción detallada, aplican las siguientes definiciones y abreviaturas. Debe señalarse que tal y como se usan aquí, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

5 **[0020]** Las publicaciones que se discuten en este documento se proporcionan únicamente para su divulgación. Nada en este documento debe ser interpretado como una admisión en cuanto a preceder las publicaciones. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden diferir de las fechas de publicación reales, las cuales pueden necesitar ser confirmadas independientemente.

10 **[0021]** Donde se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor interviniente es incluido. Los límites superiores e inferiores de estos rangos más pequeños pueden incluirse independientemente en el más pequeño, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el rango señalado. Donde el rango señalado incluye uno o ambos de los límites, los rangos que excluyen cualquiera de ambos límites incluidos también son incluidos en la invención. También se contemplan cualesquiera valores que caen dentro de los rangos citados.

15 **[0022]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos aquí utilizados tienen el mismo significado por el que comúnmente son entendidos por un experto corriente en la materia.

**[0023]** Por "paciente" o "sujeto" se puede incluir cualquier mamífero. Un mamífero, para fines del tratamiento, se refiere a cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo pero no limitado a, humanos, animales para experimentación como ratas, ratones y conejillos de Indias, animales domésticos y de granja y animales de zoológico, para deportes o mascotas, tales como perros, caballos, gatos vacas y similares

20 **[0024]** El término "eficacia" tal como se utiliza aquí en el contexto de un régimen crónico de dosificación se refiere a la eficacia de un régimen de tratamiento en particular. La eficacia puede ser medida en base al cambio del curso de la enfermedad en respuesta a un agente.

25 **[0025]** El término "éxito" como aquí se utiliza en el contexto de un régimen crónico de tratamiento se refiere a la eficacia de un régimen de tratamiento en particular. Esto incluye un balance de eficacia, toxicidad (por ejemplo, efectos secundarios y tolerancia de un paciente a una formulación o unidad de dosificación), adaptabilidad del paciente y similares. Para que un régimen de administración crónica sea considerado "exitoso" debe equilibrar diferentes aspectos de atención al paciente y eficacia para producir en el paciente un resultado favorable.

30 **[0026]** Los términos "tratar", "tratamiento" y similares son aquí utilizados para referirse a la obtención de un efecto fisiológico y farmacológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir o parcialmente prevenir una enfermedad, síntoma o afección del mismo y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de una enfermedad, afección, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento", en este documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, como un ser humano, e incluye: (a) evitar que la enfermedad se produzca en un sujeto que pueda estar predispuesto a la enfermedad pero no se ha diagnosticado que la tenga, es decir, haciendo que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que pueda estar predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad y o sus síntomas o afecciones. Está previsto tratar el sufrimiento de un paciente por una enfermedad relacionada con inflamación patológica. Se contempla también evitar, inhibir o aliviar efectos adversos atribuidos a inflamación patológica durante largos períodos de tiempo y/o tales causados por las respuestas fisiológicas a una inapropiada inflamación presente en un sistema biológico durante largos períodos de tiempo.

45 **[0027]** "Alquilamino" se refiere al grupo -NRR donde cada R es independientemente seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y donde cada R se une para formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido en donde el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico como aquí se definen.

**[0028]** "Alquenilo" se refiere al grupo alquenilo que preferiblemente tenga de 2 a 10 átomos de carbono y más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y teniendo por lo menos 1 y preferiblemente 1-2 sitios de insaturación de alquenilo.

50 **[0029]** "Alcoxi" se refiere al grupo "alquilo-O-" el cual incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *tert*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares.

**[0030]** "Alquilo" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados que tengan de 1 a 10 átomos de carbono, alternativamente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por grupos como el metilo, *t*-butilo, *n*-heptilo, octilo y similares.

55 **[0031]** "Amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

- [0032]** "Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un anillo único (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden ser o no ser aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2 H-1,4-benzoxazin-3(4H)-uno-7il y similares) siempre que el punto de conexión sea a través de un átomo del anillo aromático.
- 5 **[0033]** "Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono con un solo anillo cíclico incluyendo, a modo de ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclooctil y similares. Quedan excluidas de esta definición los grupos alquilo multi-anillo como adamantanilo, etc.
- [0034]** "Halo" o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo e yodo.
- 10 **[0035]** "Heteroarilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo u óxidos de los mismos. Estos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizilino o benzotienilo) en donde uno o más de los anillos condensados pueden o no ser aromáticos siempre que el punto de conexión sea a través de un átomo del anillo aromático. Además, los heteroátomos del grupo heteroarilo pueden estar oxidados, es decir, para formar N-óxidos de piridina o 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolas y similares.
- 15 Además, los átomos de carbono del anillo pueden sustituirse con un oxo (=O). El término "heteroarilo con dos átomos de nitrógeno en el anillo heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con dos, y sólo dos, átomos de nitrógeno en el anillo heteroarilo y opcionalmente conteniendo 1 o 2 heteroátomos distintos en el anillo heteroarilo, tales como oxígeno o azufre.
- [0036]** "Opcionalmente sustituido" significa que el grupo recitado puede ser insustituido o que el grupo recitado puede ser sustituido.
- 20 **[0037]** "Portador farmacéuticamente aceptable" significa un portador que es útil en la preparación de una composición o formulación farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y no indeseable biológicamente ni de otra forma, e incluye un portador que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Un portador o excipiente farmacéuticamente-aceptable incluye tanto uno como más de uno de dichos portadores.
- 25 **[0038]** "Catió farmacéuticamente aceptable" se refiere al catión de una sal farmacéuticamente aceptable.
- [0039]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los compuestos que no son indeseables biológicamente ni de otra forma. Las sales farmacéuticamente aceptables se refieren a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, cuyas sales se derivan de una variedad de contraciones orgánicas e inorgánicas bien conocidos en la técnica y que incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquiloamonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.
- 30 **[0040]** Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden prepararse de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas, incluyen a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas di(alquenil sustituidas), aminas tri(alquenil sustituidas), cicloalquilaminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, mezcla de di- y tri-aminas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y son seleccionados del grupo que consta de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclicos y similares. También se incluyen las aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.
- 35 **[0041]** Ejemplos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares. También debe entenderse que otros derivados del ácido carboxílico serían útiles, por ejemplo, amidas de ácido carboxílico, incluyendo carboxamidas, arboxamides de alquilo inferior, dialquil carboxamides y similares.
- 40 **[0042]** Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos contienen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos contienen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico,
- 45 **[0043]** "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que es seguro y eficaz para el uso humano o veterinario, y que puede ser administrado en una forma farmacéutica aceptable.
- 50 **[0044]** "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que es seguro y eficaz para el uso humano o veterinario, y que puede ser administrado en una forma farmacéutica aceptable.
- 55 **[0045]** "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que es seguro y eficaz para el uso humano o veterinario, y que puede ser administrado en una forma farmacéutica aceptable.

ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares.

5 **[0043]** Un compuesto puede actuar como un precursor farmacológico o pro-fármaco. Pro- fármaco significa cualquier compuesto que libera un fármaco madre activo *in vivo* cuando tal pro-fármaco es administrado a un mamífero. Los pro-fármacos incluyen compuestos donde un grupo hidroxilo, amino, o sulfidrido se une a cualquier grupo que puedan ser escindido *in vivo* para regenerar el grupo libre hidroxilo, amino, o sulfidrido, respectivamente. Ejemplos de pro-fármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (p. ej., derivados de acetato, formato y benzoato) carbamatos (p. ej., N, N-dimetilamino-carbonilo) de grupos funcionales hidroxilo y similares.

**[0044]** "Tratar" o "Tratamiento" de una enfermedad incluye:

10 (1) evitar la enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o

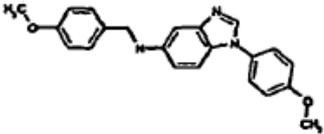
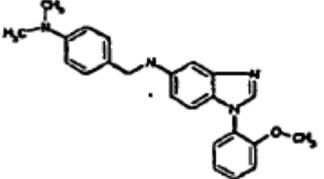
(3) mitigar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

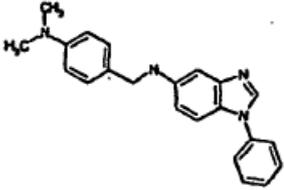
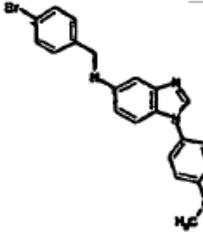
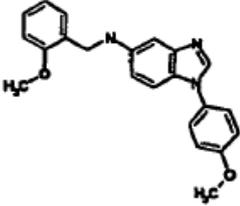
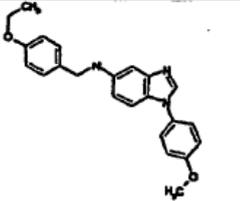
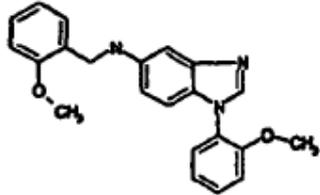
15 **[0045]** Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto o anticuerpo que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará según el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., de los mamíferos a tratar.

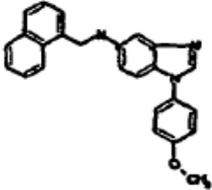
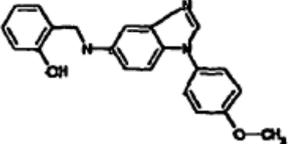
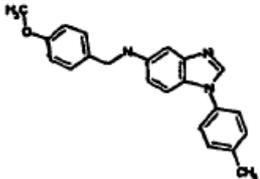
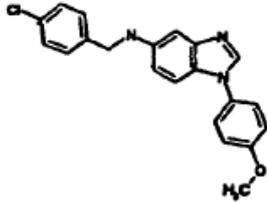
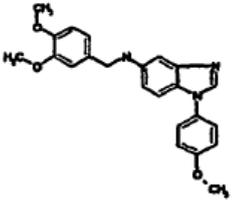
20 **[0046]** En una realización, se proporciona, para su uso en un método para el tratamiento o profilaxis de una infección viral o una enfermedad asociada con ella, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un mamífero en necesidad de la misma, de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Además, se proporcionan compuestos de la Fórmula I, así como sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

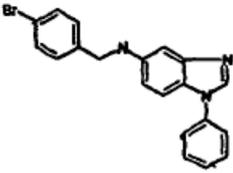
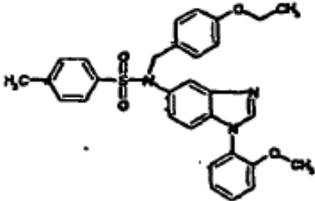
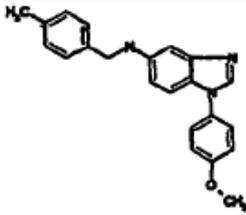
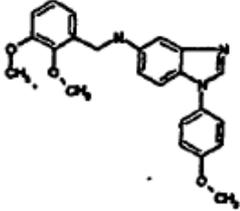
25 **[0047]** Los compuestos de la Fórmula I son como se definen en la reivindicación adjunta 1.

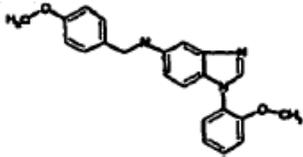
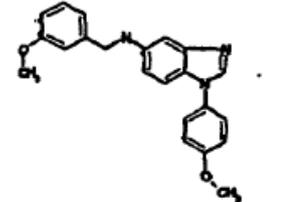
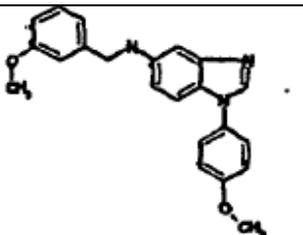
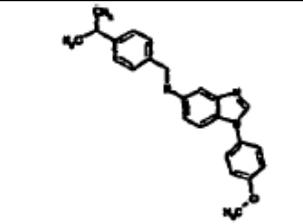
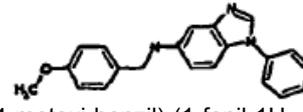
**[0048]** Compuestos Ejemplares de la Fórmula I se muestran a continuación:

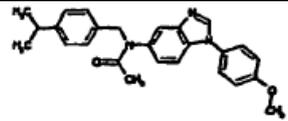
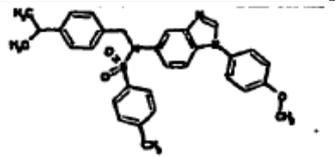
No.	Actividad contra virus Lassa GP-pseudotipado		Actividad vs. LFV*		fórmula	estructure/nombre
	EC50(mM)	especificidad†	EC50(mM)	T.I.**		
600037	0.016	900	< 0.1	> 400	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	 <p>(4-metoxi-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina</p>
600137	> 12	desconocida	n.d.	n.d.	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	 <p>(4-dimetilamino-benzil)-[1-(2-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina</p>

600144	11	>1	n.d.	n.d.	C22H22N4	 <p>(4-dimetilamino-benzil)-[1- fenil-1H-benzimidazol-5-il]-amina</p>
600145	0.04	300	n.d.	n.d.	C21H18N3OBr	 <p>(4-bromo-benzil)-[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-amina</p>
600146	0.3	> 40	n.d.	n.d.	C22H21N3O2	 <p>(2-metoxi-benzil)-[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-amina</p>
600147	0.003	> 4000	n.d.	n.d.	C23H23N3O2	 <p>(4-etoxi-benzil)-[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-amina</p>
600148	9	ninguna	n.d.	n.d.	C22H21N3O2	

						(2- metoxi-benzil)-[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-amina
600149	0.06	> 200	n.d.	n.d.	C25H21N3O	 <p>[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-nafflen- 1-ilmetil-amina</p>
600153	0.18	> 60	n.d.	n.d.	C21H19N3O2	 <p>2-[[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5- ilamino]-metil]-fenol</p>
600169	0.02	> 500	n.d.	n.d.	C22H21N3O	 <p>(4-metoxi-benzil)-(1-p-tolil- 1H-benzimidazol-5-il)-amina</p>
600170	0.04	> 200	n.d.	n.d.	C21H18N3OCl	 <p>(4-cloro-benzil)-[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-il]-amina</p>
600172	0.7	> 10	n.d.	n.d.	C23H23N3O3	

						(3,4-dimetoxi-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina
600173	0.4	>30	n.d.	n.d.	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> Br	 <p>(4-bromo-benzil)-(1-fenil-1H-benzimidazol-5-il)-amina</p>
600179	0.11	> 100	n.d.	n.d.	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	 <p>N-(4-etoxi-benzil)-N-[1-(2-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-4metilbenzenosulfonamida</p>
600188	0.003	> 4000	n.d.	n.d.	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	 <p>[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-(4-metil-benzil)-amina</p>
600189	0.1	100	n.d.	n.d.	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	 <p>(2,3-dimetoxi-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina</p>

600190	2	3 .	n.d.	n.d.	C22H21N3O2	 <p>(4- metoxi-benzil)-[1-(2- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-amina</p>
600191	0.04	> 300	n.d.	n.d.	C22H21N3O2	 <p>(3- metoxi-benzil)-[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-amina</p>
600192	5	ninguna	n.d.	n.d.	C23H23N3O3	 <p>(2,3-dimetoxi-benzil)-[1-(2- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-amina</p>
600193	0.0011	13,000	< 0.1	> 400	C24H25N3O	 <p>(4- isopropil-benzil)-[1-(4- metoxi-fenil)-1H- benzimidazol-5-il]-amina</p>
600196	0.03	> 400	n.d.	n.d.	C21H19N3O	 <p>(4-metoxi-benzil)-(1-fenil-1H- benzimidazol-5-il)-amina</p>

600362	0.4	40	n.d.	n.d.	C28H27N3O2	 <p>N-(4-isopropil-benzil)-N-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-acetamida</p>
600363	0.2	100	n.d.	n.d.	C31H31N3O3S	 <p>N-(4-isopropil-benzil)-N-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-4-metilbenzenosulfonamida</p>
<p>*Reducción de placa de virus fiebre de Lassa (cepa Josiah) realizada en condiciones BSL-4 †EC50ratio calculada como (EC50for control negativo [VSV o Ebola, el más bajo])/(EC50for Lassa) **T.I. (índice terapéutico) es la relación de citotoxicidad a concentraciones eficaces anti-Lassa (CC50/EC50) en células Vero</p>						

[0049] El mamífero tratado suele ser un humano. En realizaciones particulares, la infección viral tratada es un virus de fiebre hemorrágica, como un *Arenavirus*. El *Arenavirus* puede ser seleccionado del grupo que consiste de Junin, Machupo, Guanarito, Sabia, Lassa, Tacaribe, y Pichinde.

5 Formulaciones farmacéuticas de los compuestos

[0050] En general, los compuestos se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de las formas aceptadas de administración de estos compuestos. Los compuestos pueden ser administrados por una variedad de vías, incluyendo, pero no limitado a, oral, parenteral (por ejemplo, subcutánea, subdural, intravenosa, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, intracerebral, intraarterial, o vías de administración intralesionales), tópica, intranasal, localizada (por ejemplo, aplicación quirúrgica o supositorio quirúrgico), rectal y pulmonar (por ejemplo, aerosoles, inhalación o polvo). En consecuencia, estos compuestos son eficaces como composiciones inyectables y orales. Los compuestos pueden administrarse continuamente por infusión o inyección en bolo.

[0051] La cantidad real del compuesto, es decir, el ingrediente activo, dependerá de varios factores, tales como la gravedad de la enfermedad, es decir, la afección o enfermedad a tratar, edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración y otros factores.

[0052] La toxicidad y eficacia terapéutica de estos compuestos pueden ser determinadas por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL<sub>50</sub> (dosis letal en el 50% de la población) y la ED<sub>50</sub> (dosis terapéutica eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede ser expresado como la relación LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>.

[0053] Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios con animales pueden utilizarse para formular un rango de dosificación para su uso con seres humanos. La dosificación de tales compuestos está en un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto utilizado, la dosis terapéutica eficaz puede ser estimada inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Una dosis puede formularse en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración circulante en plasma que incluya la IC<sub>50</sub> (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logre una inhibición mitad de la máxima de síntomas) según lo determinado en el cultivo celular. Dicha información puede ser utilizada para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Por ejemplo, pueden medirse niveles en plasma por cromatografía líquida de alto rendimiento.

[0054] La cantidad de la composición farmacéutica administrada al paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o tratamiento, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente detener los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "dosis terapéutica eficaz". Cantidades efectivas para este uso dependerán de la condición de la enfermedad tratada, así como por el juicio del médico que esté

asistiendo dependiendo de factores como la gravedad de la inflamación, la edad, peso y estado general del paciente y similares.

5 **[0055]** Las composiciones que se administran a un paciente son en la forma de las composiciones farmacéuticas antes descritas. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o puede ser filtradas con esterilización. Las soluciones acuosas resultantes pueden ser envasadas para su uso de esta manera o liofilizadas, la preparación liofilizada siendo combinada con un vehículo acuoso estéril antes de su administración. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, portadores o estabilizadores precedentes darán lugar a la formación de sales farmacéuticas.

10 **[0056]** El compuesto activo es eficaz en un intervalo amplio de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente o terapéuticamente eficaz. La dosificación terapéutica de los compuestos variará según, por ejemplo, el uso particular que se realice del tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y estado del paciente y el juicio del médico responsable. Por ejemplo, para administración intravenosa, la dosis estará normalmente en el intervalo de unos 0,5 mg a unos 100 mg por kilogramo de peso corporal. Pueden extrapolarse dosis efectivas de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales. Normalmente, el  
15 médico administrará el compuesto hasta alcanzar una dosificación que logre el efecto deseado.

20 **[0057]** Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos generalmente se administran en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas contienen como ingrediente activo uno o más de los compuestos anteriores, asociados con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente empleado normalmente es uno apropiado para administración a sujetos humanos u otros mamíferos. En la fabricación de las composiciones, el ingrediente activo generalmente se mezcla con un excipiente, diluido por un excipiente, o introducido en un portador que puede tener forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúe como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De esta manera, las composiciones pueden tener forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un  
25 medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

30 **[0058]** Al preparar una formulación, puede ser necesario moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño adecuado de la partícula antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es substancialmente insoluble, normalmente se muele a un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es substancialmente soluble en agua, el tamaño de la partícula se ajusta normalmente por molición para proporcionar una distribución substancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, malla 40.

35 **[0059]** Algunos ejemplos de adecuados excipientes incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, acacia de goma, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metil celulosa. Adicionalmente las formulaciones pueden incluir: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes de emulsión y suspensión; agentes conservantes como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la materia.

40 **[0060]** La cantidad de compuesto activo en la composición farmacéutica y forma de unidad de dosificación de la misma puede variar o ajustarse ampliamente dependiendo de la aplicación particular, la forma de introducción, la potencia del particular compuesto y la concentración deseada. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en  
45 asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

**[0061]** El compuesto puede ser formulado para administración parenteral en un portador inerte adecuado, como una solución salina fisiológica estéril. La dosis administrada se determinará por la vía de administración.

50 **[0062]** La administración de agentes terapéuticos por formulación intravenosa es bien conocida en la industria farmacéutica. Una formulación intravenosa debe poseer ciertas cualidades y no ser sólo una composición en la que el agente terapéutico es soluble. Por ejemplo, la formulación debe promover la estabilidad general del ingrediente(s) activo, también, la fabricación de la formulación debe ser rentable. Todos estos factores determinan en última instancia el éxito y la utilidad general de una formulación intravenosa.

55 **[0063]** Otros aditivos accesorios que pueden incluirse en formulaciones y compuestos farmacéuticos como sigue: disolventes: etanol, glicerol, propilenglicol; estabilizadores: EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), ácido cítrico; conservantes antimicrobiales: alcohol bencílico, metil parabeno, propil parabeno; agentes buffer: ácido cítrico/citrato de sodio, tartrato de hidrógeno potasio, tartrato de hidrógeno sodio, ácido acético/acetato de sodio, ácido maleico/maleato de sodio, ftalato de hidrógeno sodio, ácido fosfórico/ dihidrógeno fosfato de potasio, ácido fosfórico / hidrógeno fosfato disódico; y modificadores de la tonicidad: cloruro de sodio, manitol, dextrosa.

- [0064]** La presencia de un buffer es necesaria para mantener el pH acuoso en el rango de unos 4 a unos 8. El sistema buffer es generalmente una mezcla de un ácido débil y una sal soluble del mismo, por ejemplo, citrato de sodio/ácido cítrico; o la sal monocatiónica o dicatiónica de un ácido dibásico, por ejemplo, tartrato hidrógeno de potasio; tartrato hidrógeno de sodio, ácido fosfórico / dihidrógeno fosfato de potasio, y ácido fosfórico/hidrógeno fosfato disódico.
- 5 **[0065]** La cantidad de sistema buffer utilizado depende de (1) el pH deseado; y (2) la cantidad de fármaco. Generalmente, la cantidad de buffer utilizado está en una relación molar 0.5:1 a 50:1 de buffenalendronato (donde se toman los moles de buffer como los moles combinados de los ingredientes de buffer, por ejemplo, citrato de sodio y ácido cítrico) de formulación para mantener un pH en el intervalo de 4 a 8 y en general, se usa una relación molar de buffer (combinado) a fármaco presente.
- 10 **[0066]** Un buffer utilizable es citrato de sodio / ácido cítrico en el intervalo de 5 a 50 mg por ml. de citrato de sodio a 1 a 15 mg por ml de ácido cítrico, suficiente para mantener un pH acuoso de 4-6 de la composición.
- [0067]** El agente buffer también puede estar presente para impedir la precipitación del fármaco mediante la formación de complejo metálico soluble con iones metálicos disueltos, por ejemplo, Ca, Mg, Fe, Al, Ba, los cuales pueden lixiviarse de envases de vidrio o tapones de goma o estar presentes en el agua corriente. El agente puede actuar como un agente complejante competitivo con el fármaco y producir un complejo metálico soluble lo que conduce a presencia de partículas indeseables.
- 15 **[0068]** Además, puede ser necesaria la presencia de un agente, por ejemplo, cloruro de sodio en una cantidad de aprox. 1-8 mg/ml, para ajustar la tonicidad al mismo valor de la sangre humana para evitar la hinchazón o la contracción de eritrocitos tras la administración de la formulación intravenosa provocando efectos secundarios indeseables como náuseas o diarrea y posiblemente trastornos sanguíneos asociados. En general, la tonicidad de la formulación coincide con la de la sangre humana que está en el intervalo de 282 a 288 mOsm/kg y normalmente es de 285 mOsm/kg, lo que equivale a la presión osmótica correspondiente a una solución de cloruro de sodio al 0,9%.
- 20 **[0069]** Una formulación anintravenosa puede ser administrada por inyección intravenosa directa, bolo i.v., o puede ser administrada mediante infusión por adición a una solución de infusión adecuada, como inyección de cloruro de sodio al 0,9% u otra solución de infusión compatible.
- 25 **[0070]** Las composiciones se formulan preferentemente en una formas de unidad de dosificación, conteniendo cada dosis de unos 5 a unos 100 mg, generalmente de unos 10 a unos 30 mg del ingrediente activo. El término " formas de unidad de dosificación" se refiere a unidades físicamente discretas convenientes como dosis unitarias para seres humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico conveniente.
- 30 **[0071]** El compuesto activo es eficaz en un intervalo amplio de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente o terapéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada por un médico se determinará, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.
- 35 **[0072]** Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por la composición para que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de unidades de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta preformulación sólida es entonces subdividida en formas de unidades de dosificación del tipo descrito anteriormente que contengan, por ejemplo, de 0,1 a unos 2000 mg del ingrediente activo.
- 40 **[0073]** Los comprimidos o píldoras pueden estar recubiertos o compuestos de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, siendo este último en forma de una cubierta sobre el anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir al componente interno pasar intacto al duodeno o retrasarse en su liberación. Una variedad de materiales pueden usarse para tales capas entéricas o revestimientos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.
- 50 **[0074]** Las formas líquidas en que las composiciones novedosas pueden ser incorporadas para su administración por vía oral o por inyección, incluyen jarabes convenientemente aromatizados en soluciones acuosas, suspensiones en aceite o acuosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.
- 55 **[0075]** Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden

contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados descritos antes. Las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden ser nebulizadas por el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede asociarse a una máscara facial, o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Pueden administrarse composiciones en solución, suspensión o en polvo desde dispositivos que suministran la formulación de manera apropiada.

**[0076]** Los compuestos pueden administrarse en una forma de liberación sostenida. Convenientes ejemplos de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen la proteína, las cuales son matrices que aparecen en artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poly(2-hidroxietil-metacrilato) como es descrito por Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 (1981) y Langer, Chem. Tech. 12: 98-105 (1982) o alcohol polivinílico, polilactidas (Patente U.S. No. 3,773,919), copolímeros de ácido l-glutámico y gamma etil-L-glutamato (Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556, 1983), acetato de etileno-vinilo no degradable (Langer *et al*, *supra*), copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico como el LUPRON DEPOT™ (es decir, microesferas inyectables compuestas de copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y poli-D-(-)-3-ácido hidroxibutírico (EP 133,988).

**[0077]** Los compuestos pueden administrarse en una forma de liberación sostenida, por ejemplo una inyección depot, preparación de implante, o bomba osmótica, que puede ser formulada de tal manera que permita una liberación sostenida del ingrediente activo. Los implantes para las formulaciones de liberación sostenida son bien conocidos en la materia. Los implantes pueden ser formulados como, incluyendo pero no limitados a, microesferas, bloques, con polímeros biodegradables o no biodegradables. Por ejemplo, polímeros de ácido láctico y/o ácido glicólico forman un polímero erosionable que es bien tolerado por el huésped. El implante se coloca cerca del lugar de depósitos de proteína (por ejemplo, el lugar de formación de depósitos amiloides asociados con trastornos neurodegenerativos), de tal manera que en ese sitio, aumenta la concentración local del agente activo en relación con el resto del cuerpo.

**[0078]** Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas.

Ejemplo de formulación 1

**[0079]** Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	30.0
Almidón	305.0
Estearato de Magnesio	5.0

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 340 mg.

Ejemplo de formulación 2

**[0080]** Una fórmula de comprimido se prepara utilizando los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	25.0
Celulosa microcristalina	200.0
Dióxido de silicio coloidal	10.0
Ácido Esteárico	5.0

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos, pesando cada uno 240 mg.

Ejemplo de formulación 3

**[0081]** Se prepara una formulación de inhalador de polvo seco que contiene los siguientes componentes:

Ingrediente	Peso %
Ingrediente Activo	5

## ES 2 395 101 T3

Lactosa 95

La mezcla activa se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un dispositivo inhalador de polvo.

### Ejemplo de formulación 4

**[0082]** Las Comprimidos, cada una conteniendo 30 mg de ingrediente activo, se preparan como sigue:

	Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
	Ingrediente Activo	30,0 mg
	Almidón	45,0 mg
	Celulosa microcristalina	35,0 mg
10	Polivinilpirrolidona	
	(como solución 10% en agua)	4,0 mg
	Almidón de Carboximetil Sodio	4,5 mg
	Estearato de Magnesio	0,5 mg
	Talco	1,0 mg
15	Total	120,0 mg

**[0083]** El ingrediente activo, almidón y celulosa son pasados a través de un tamiz de malla nº 20 U.S., y mezclados a fondo. La solución de polivinil pirrolidona es mezclada con los polvos resultantes, los cuales son entonces pasados a través de un tamiz de malla nº 16 U.S. Los gránulos así producidos son secados a 50° - 60°C y pasados a través de un tamiz de malla nº 16 U.S.. El almidón de carboximetil de sodio, estearato de magnesio y talco, previamente pasados a través de un tamiz de malla nº 30 U.S., son entonces añadidos a los gránulos, los cuales tras ser mezclados, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos pesando cada uno 150 mg.

### Ejemplo de formulación 5

**[0084]** Se hacen cápsulas, cada una conteniendo 40 mg de medicamento, como sigue:

	Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
25	Ingrediente Activo	40,0 mg
	Almidón	109,0 mg
	Estearato de Magnesio	1,0 mg
	Total	150,0 mg

30 El ingrediente activo, celulosa, almidón y estearato de magnesio son mezclados, pasados a través de un tamiz de malla nº 20 U.S., y llenados en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 150 mg.

### Ejemplo de formulación 6

**[0085]** Supositorios, cada uno conteniendo 25 mg de ingrediente activo, se realizan como sigue:

	Ingrediente	Cantidad
35	Ingrediente Activo	25,0 mg
	Glicéridos de ácidos grasos saturados	hasta 2.000 mg

40 El ingrediente activo es pasados a través de un tamiz de malla nº 60 U.S., y suspendidos en los glicéridos de ácido graso saturado previamente derretidos utilizando el calor mínimo necesario. La mezcla es entonces vertida en un molde de supositorio de capacidad nominal de 2.0 g y dejada enfriar.

Ejemplo de formulación 7

**[0086]** Suspensiones, cada una conteniendo 50 mg de medicamento por dosis de 5,0 ml, son realizadas como sigue:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
5	Ingrediente Activo	50.0 mg
	Goma Xantana	4.0 mg
	Carboximetil Celulosa de sodio (11%)	
	Celulosa microcristalina (89%)	500.0 mg
	Sacarosa	1.75 g
	Benzoato de sodio	10.0 mg
10	aroma y color	c.v.
	Agua purificada	hasta 5.0 ml

El medicamento, la sacarosa y la goma xantana son mezclados, pasados a través de un tamiz de malla nº 10 U.S., y luego mezclados con una solución hecha anteriormente de la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, aroma y color, son diluidos con un poco de agua y se añaden agitando. Luego se agrega agua suficiente para producir el volumen requerido.

Ejemplo de formulación 8

**[0087]** Comprimidos de gelatina dura, cada una conteniendo 15 mg de ingrediente activo, son realizados como sigue:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
20	Ingrediente Activo	15,0 mg
	Almidón	407,0 mg
	Estearato de Magnesio	3,0 mg
	Total	425,0 mg

El ingrediente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio son mezclados, pasados a través de un tamiz de malla nº 20 U.S. y llenados en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 560 mg.

Ejemplo de formulación 9

**[0088]** Una formulación intravenosa puede ser preparada como sigue:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
30	Ingrediente Activo	250.0 mg
	Solución salina isotónica	1.000.0 ml

Las composiciones de compuestos terapéuticos generalmente se colocan en un recipiente con un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica o un instrumento punzante similar.

Ejemplo de formulación 10

**[0089]** Una formulación tópica puede ser preparada como sigue:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
35	Ingrediente Activo	1-10 g
	Cera emulsionante	30 g
	Parafina líquida	20 g
	Parafina blanda blanca	hasta 100 g

La parafina blanca blanda es calentada hasta derretirse. La parafina líquida y la cera emulsionante son mezcladas y agitadas hasta que se disuelvan. El ingrediente activo es añadido y continuamente agitado hasta que se dispersa. La mezcla es luego enfriada hasta que se solidifica.

Ejemplo de formulación 11

5 **[0090]** Una formulación de aerosol puede ser preparada como sigue: Se prepara una solución del compuesto candidato en bicarbonato de sodio/solución salina al 0.5% (p/v) a una concentración de 30.0 mg/mL utilizando el procedimiento siguiente:

**[0091]** Preparación de solución Bicarbonato de Sodio/Solución Salina Madre 0.5%: 100.0 mL

Ingrediente	Gram / 100.0 mL	Concentración Final
Bicarbonato de Sodio	0.5 g	0.5%
Solución Salina	c.s. ad 100.0 mL	c.s. ad 100%

10 Procedimiento:

**[0092]**

1. Añadir 0,5g de bicarbonato de sodio en un matraz aforado de 100 mL.
2. Añadir aproximadamente 90,0 mL de solución salina y sonicar hasta que se disuelva.
3. Completar hasta 100.0 mL con salina y mezclar bien.

15 **[0093]** Preparación de 30.0 mg/mL de Compuesto Candidato: 10.0 mL

Ingrediente	Gram / 10.0 mL	Concentración Final
Compuesto Candidato	0,300 g	30.0 mg/mL
Solución 0.5% Bicarbonato de Sodio / Solución Salina madre	c.s. ad 10,0 mL	c.s. ad 100%

Procedimiento:

**[0094]**

1. Añadir 0,300 g del compuesto candidato en un matraz aforado de 10,0 mL.
- 20 2. Añadir aproximadamente 9,7 mL de solución al 0.5% de bicarbonato de sodio / solución salina madre.
3. Sonicar hasta que el compuesto candidato se haya disuelto completamente.
4. Completar hasta 10.0 mL con solución al 0.5% de bicarbonato de sodio / solución salina madre y mezclar

25 **[0095]** También se pueden utilizar dispositivos de suministro transdérmico (parches). Estos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de productos farmacéuticos es bien conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente U.S. nº 5,023,252, emitida el 11 junio 1991. Estos parches pueden ser contruidos para suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

30 **[0096]** Pueden utilizarse técnicas de colocación directas o indirectas cuando sea deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro. Las técnicas directas implican generalmente la colocación de un catéter de suministro de fármacos en el sistema ventricular del huésped para saltar la barrera hemato-encefálica. Tal sistema de admistración implantable utilizado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del cuerpo se describe en la Patente U.S. nº 5.011.472.

35 **[0097]** Técnicas indirectas generalmente implican formular las composiciones para mantener latenciación de medicamentos por la conversión de fármacos hidrofílicos en fármacos solubles en lípidos. La latenciación generalmente se logra mediante bloqueo de los grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato y amina primaria presentes en el fármaco para que

los fármacos sean más solubles en lípidos y susceptibles de transporte a través de la barrera hemato-encefálica. Alternativamente, puede mejorarse la administración de fármacos hidrofílicos por infusión intraarterial de soluciones hipertónicas que transitoriamente pueden abrir la barrera hemato-encefálica.

5 **[0098]** Con el fin de mejorar la semi-vida del suero, los compuestos pueden ser encapsulados, introducidos en el lumen de liposomas, preparados como un coloide, o pueden emplearse otras técnicas convencionales que proporcionen al suero una semi-vida extendida de los compuestos. Está disponible una variedad de métodos para preparar de liposomas, como se describe en, por ejemplo., Szoka et al., Patentes U.S. Nº 4,235,871, 4,501,728 y 4,837,028.

10 **[0099]** Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences de Remington, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

**[0100]** Los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionados muestran actividad biológica en el tratamiento y prevención de infecciones virales y enfermedades asociadas y, en consecuencia, tienen utilidad para tratar infecciones virales y enfermedades asociadas, como virus de la fiebre hemorrágica, en mamíferos, incluidos humanos.

15 **[0101]** Los virus de la fiebre hemorrágica (HFVs) son virus ARN que causan una variedad de síndromes de enfermedades con características clínicas similares. Los HFVs que son motivo de preocupación como armas biológicas potenciales incluyen pero no se limitan a: Arenaviridae (Junín, Machupo, Guanarito, Sabia, Lassa y LCMV), Filoviridae (virus Ébola y Marburg), Flaviviridae (virus de fiebre amarilla, fiebre hemorrágica de Omsk y enfermedad de Kyasanur Forest), y Bunyaviridae (fiebre de Rift Valley). Los arenavirus que ocurren naturalmente y arenavirus potencialmente modificados por ingeniería se incluyen en la lista de Patógenos de Categoría A según los Centros para Control y  
20 Prevención de Enfermedades entre los agentes que tienen un mayor potencial para provocar víctimas en masa.

**[0102]** Factores de riesgo incluyen: viajar a África o Asia, manejo de cadáveres de animales, exponerse al contacto con animales o personas infectados, y/o picaduras de artrópodos. Los Arenavirus son altamente infecciosos después de un contacto directo con secreciones corporales de y/o sangre infectada. Los humanos suelen infectarse por contacto con roedores infectados, picadura de un artrópodo infectado, contacto directo con cadáveres de animales, inhalación de excreciones de roedores infectados y/o ingestión de alimentos contaminados con excrementos de roedores. El virus Tacaribe se ha asociado con los murciélagos. Otra forma es la transmisión aérea de la fiebre hemorrágica, pero algo  
25 menos común. Con el contacto de persona a persona también puede ocurrir en algunos casos.

**[0103]** Todas las fiebres hemorrágicas muestran síntomas clínicos similares. Sin embargo, en general las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variables. El período de incubación es aproximadamente 7-14 días. El comienzo es gradual, con fiebre y malestar, taquipnea, bradicardia relativa, hipotensión, shock circulatorio, inyección conjuntival, faringitis, linfadenopatía, encefalitis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cabeza y mareos, así como hiperestesia de la piel. Algunos pacientes infectados pueden no desarrollar manifestaciones hemorrágicas.

**[0104]** Los métodos de diagnóstico en laboratorios especializados incluyen detección de antígenos por ensayo inmunoabsorbente de captura de antígeno vinculado a enzima (ELISA), detección de anticuerpos IgM por ensayo inmunoabsorbente de captura de antígeno vinculado a enzima, reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR), y aislamiento viral. La detección de antígeno (mediante ensayo inmunoabsorbente vinculado a enzima) y la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa son las técnicas de diagnóstico más útiles en el ámbito clínico grave. El aislamiento viral es un valor limitado porque requiere un laboratorio bioseguridad de nivel 4 (BSL-4).  
35

#### 40 **EJEMPLOS**

**[0105]** Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. Salvo que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados centígrados y la presión es la atmosférica o cercana.

#### 45 Síntesis de Compuestos

**[0106]** Los compuestos son fácilmente preparados por varias rutas sintéticas divergentes siendo la ruta particular seleccionada en relación con la facilidad de preparación del compuesto, la disponibilidad comercial de las materias primas y similares.

**[0107]** Los compuestos se pueden preparar de materias primas fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se observará que cuando se dan las condiciones del proceso, (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc..) otras condiciones de proceso también pueden ser utilizadas a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con particulares reactivos o disolvente utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización de rutina.  
50

5 [0108] Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Son bien conocidos en la materia grupos de protección adecuados para diversos grupos funcionales, así como condiciones adecuadas para la protección y desprotección de determinados grupos funcionales. Por ejemplo, numerosos grupos de protección se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, New York, 1991, y referencias citadas en el mismo.

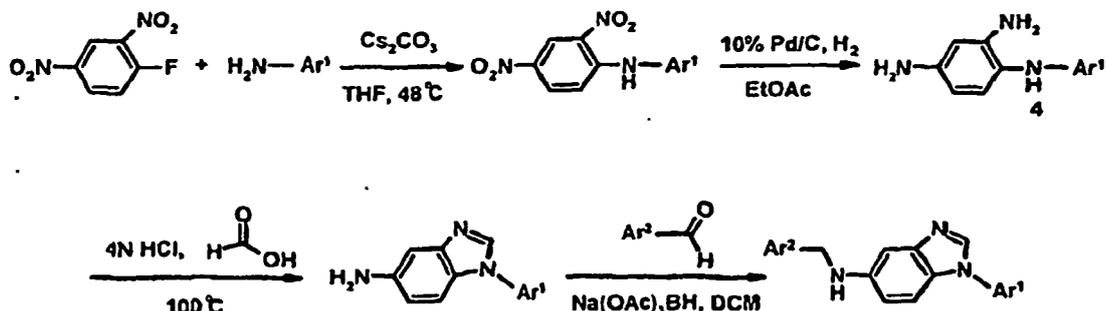
10 [0109] Además, los compuestos normalmente contendrán uno o más centros quirales. En consecuencia, si se desea, tales compuestos pueden ser preparados o aislados como puros estereoisómeros, por ejemplo, como enantiómeros o diastereoisómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos salvo indicación en contrario. Estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse utilizando, por ejemplo, materias primas ópticamente activas o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la materia. Alternativamente, mezclas racémicas de tales compuestos pueden ser separadas utilizando, por ejemplo, la cromatografía quiral de columna, agentes de resolución quirales y similares.

15 [0110] A menos que se indique lo contrario, los productos son una mezcla de enantiómeros R, S. Sin embargo, cuando se desea un producto quiral, el producto quiral puede obtenerse mediante técnicas de purificación que separan enantiómeros de una mezcla de R, S para proporcionar uno u otro estereoisómero. Tales técnicas son conocidas en la materia.

20 [0111] En los ejemplos siguientes, si anteriormente no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado. Además, todas las temperaturas están en grados Celsius (a menos que se indique lo contrario). Los siguientes métodos fueron utilizados para preparar los compuestos establecidos a continuación tal y como se indica.

#### Ejemplo 1: Procedimiento Sintético General

[0112]



25

Paso 1:

30 [0113] A una solución de dinitrofluorobenceno (251ml, 2 mmol) en THF (2ml) se agregó carbonato de cesio (780 mg, 2.4 mmol) y anilina ( $\text{H}_2\text{N-Ar}^1$ , 2 mmol). La mezcla fue calentada a 48°C durante la noche. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada a través de un cartucho de 5g de sílice preenvasado y eluida con EtOAc (~ 15 ml). El disolvente fue eliminado en vacío y el material crudo fue llevado adelante sin purificación.

Paso 2:

35 [0114] Se añadió una cucharada de 10% Pd/C (-50 mg) a una solución de materia prima cruda del paso 1. El frasco fue sellado, lavado con Argón y luego colocado bajo globo de  $\text{H}_2$ . La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla de Celite y eluida con EtOAc. El disolvente fue aislado en vacío y el material crudo fue llevado adelante sin purificación.

Paso 3:

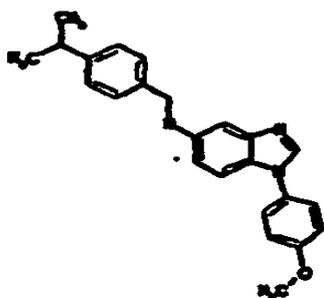
40 [0115] El material crudo del paso 2 fue suspendido en HCl 4N (2ml) y en ácido fórmico (0.5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 1,5 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se añadió NaOH 5 N para ajustar el pH a ~13. La mezcla se extrajo con DCM (3x 5ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, y el disolvente evaporado al vacío, para dar el producto crudo que fue llevado adelante sin purificación.

Paso 4:

5 **[0116]** A una solución de materia prima cruda del paso 3 en DCM (3 ml) le fue agregado aldehído ( $Ar^2-CHO$ , 2mmol) y  $Na(OAc)_3BH$  (630 mg, 3mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas (cuando la reacción estaba completa por TLC). La mezcla de reacción cruda fue filtrada y cargada en un cartucho de 40 g de gel de sílice RediSep y eluida con un gradiente de EtOAc en hexanos para obtener el producto final. La identidad fue confirmada por LC-MS y  $^1H$  RMN y la pureza confirmada por HPLC.

**Ejemplo 2: Síntesis de (4-isopropil-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina**

**[0117]**



10 **[0118]** El compuesto fue sintetizado según el Procedimiento General descrito anteriormente.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.24 (m, 4 H), 7.04 (m, 3H), 6.74 (dd, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.93 (septeto, 1H), 1.27 (d, 6H).  $^{13}C$ NMR(75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.04, 147.92, 145.19, 144.95, 142.03, 136.80, 129.57, 127.71, 127.43, 126.69, 125.31, 115.04, 112.73, 110.74, 101.83, 55.64, 48.99, 33.83, 24.05.

RESUMEN DE LOS ENSAYOS QUE USADOS PARA DESCUBRIMIENTO

15 **[0119]** El trabajo con virus de fiebre de Lassa presenta importantes cuestiones de logística y seguridad debido a los requerimientos para una máxima contención de laboratorio (BSL-4). Por lo tanto, fueron desarrollados sustitutos de los ensayos para actividad de virus contra fiebre de Lassa que serían adecuados para evaluar gran número de compuestos en condiciones de laboratorio BSL-2 menos restrictivas. Un ensayo así fue desarrollado para identificar compuestos que pueden bloquear la entrada del virus de Lassa en la célula huésped. Este ensayo utiliza sólo la glicoproteína de envoltura del virus de fiebre de Lassa, no el virus en sí y de esta manera puede realizarse con seguridad bajo  
20 condiciones normales de BSL-2. El paso de entrada viral es un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos antivirales, porque es un componente esencial de cada ciclo de vida viral. Además, los objetivos antivirales, la interacción entre la envoltura viral y la célula huésped y el posterior reordenamiento estructural de la envoltura, son específicas del virus. Por lo tanto, es menos probable que inhibidores eficaces interfieran con los procesos del huésped.

25 **[0120]** Los pseudotipos virales, los cuales son generados por cotransfección de la envoltura de Lassa y un provirus VIH de replicación defectuosa con un indicador de luciferasa, se usan para evaluar la función de la envoltura de Lassa. El provirus está diseñado para que no se exprese la envoltura del VIH, y de esta manera se adquieren proteínas de envuelta heterólogas virales ya que las partículas virales de brotación capturan no específicamente proteínas de superficie celular. Los pseudotipos preparados de esta manera infectarán células a través de la envoltura heteróloga y se utilizan comúnmente para ensayar funciones de la envoltura heteróloga (2, 9, 26, 31, 33). La infección se mide por  
30 la señal de luciferasa producida a partir del constructo integrado indicador de VIH. La cantidad de virus infecciosos utilizados para infectar una línea celular de cultivo es directamente proporcional, en varios órdenes de magnitud, a la luminiscencia mediada por luciferasa producida en las células infectadas. Este ensayo fue la base de un análisis de alto rendimiento de inhibidores de entrada de virus Lassa, contra el cual se probó una biblioteca de unos 400.000 compuestos de molécula pequeña. Los compuestos que inhibieron la actividad de la luciferasa, en al menos 75%,  
35 fueron sometidos a una contra-pantalla de especificidad secundaria, en el que se usó un segundo pseudotipo usando la glicoproteína de virus Ebola no relacionada como un control de especificidad. Los compuestos que inhibían ambos tipos de pseudotipos son probablemente ambos tóxicos para las células o se dirigen a la plataforma VIH, y por ello fueron rechazados. El restante grupo de compuestos que cumplen estos criterios (aproximadamente 300-400) se investigaron adicionalmente para tratabilidad, potencia y selectividad química.

40 **[0121]** Inicialmente, las estructuras químicas de los compuestos activos fueron examinadas para su tratabilidad química. Un compuesto químicamente tratable se define como uno sintéticamente accesible utilizando una metodología química razonable, y que posee funcionalidades químicamente estables y cualidades potenciales de tipo fármaco. Las muestras que pasaron este filtro de química medicinal fueron evaluadas para su potencia. La potencia del compuesto se determinó evaluando la actividad inhibitoria en una amplia gama de concentraciones. Se usó regresión no lineal para  
45 generar curvas de inhibición de mejor ajuste y para calcular la concentración efectiva al 50% ( $EC_{50}$ ). La selectividad o especificidad de un compuesto dado normalmente se expresa como una relación de su citotoxicidad a su efecto biológico. Un ensayo de proliferación celular se usó para calcular una concentración de citotoxicidad 50% ( $CC_{50}$ ); la proporción de este valor a  $CE_{50}$  se conoce como el índice terapéutico ( $T.I. = CC_{50}/EC_{50}$ ). Dos tipos de ensayos se han usado para determinar la citotoxicidad, los cuales son ambos métodos estándar para cuantificar la actividad reductasa

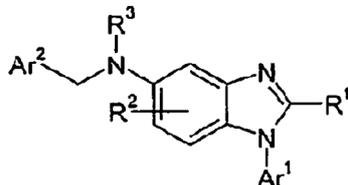
5 producida en células metabólicamente activas (28). Uno es un método colorimétrico que mide la reducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenilo-bromuro de tetrazolio (MTT), y el otro utiliza fluorimetría para medir la reducción de resazurina (Alamar Blue). La selectividad podría caracterizarse además evaluando la acción inhibitoria contra virus pseudotipados con envolturas virales no relacionadas. La  $EC_{50}$  para compuestos activos se determinó para pseudotipos VIH teniendo uno de las tres diferentes envolturas virales: virus Lassa, Ebola y de estomatitis vesicular (VSV). La relación entre  $EC_{50}$ s se convirtió así en una medida cuantitativa de la especificidad del compuesto, y los compuestos con proporciones menores de 80 fueron rechazados.

10 **[0122]** Veinticinco muestras de Lassa de calidad fueron descubiertas en el grupo de muestras iniciales del análisis de pseudotipos, todos con valores de  $EC_{50}$  por debajo de  $1,8 \mu\text{M}$ . Diez de estos compuestos tenían  $EC_{50}$ s por debajo de  $100 \mu\text{M}$ . Se hizo la verificación de que estos compuestos actúan contra el auténtico virus de fiebre Lassa en colaboración con Dr. Mary Guttieri en el Instituto de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas del Ejército de los Estados Unidos (USAMRIID) en Frederick, Maryland. Esto implicó una serie de experimentos de reducción de placa realizados en un centro BSL-4, utilizando la cepa de Josiah del virus de fiebre Lassa. La  $CE_{50}$  se calcula como se indica más arriba diagramando la reducción en el número de placas como función de la concentración del compuesto.

15 **[0123]** El compuesto ST-600037 fue identificado como uno de los compuestos más potentes y selectivos del grupo de 25 muestras de calidad, tanto en el ensayo de pseudotipo viral como en el ensayo de reducción de placa del virus de fiebre Lassa. Análogos químicos de este compuesto se obtuvieron de proveedores comerciales o fueron sintetizados, y estos análogos fueron probados como se ha descrito con el fin de definir la relación entre estructura química y actividad biológica. Varios de estos análogos, en particular el ST-600193, mostraron mayor potencia y selectividad en relación al  
20 ST-600037. Además, el ST-600193 también es un potente inhibidor de infección viral pseudotipada mediada por las envolturas de los arenavirus del Nuevo Mundo Guanarito ( $EC_{50} < 1 \text{ nM}$ ) y Tacaribe ( $EC_{50} = 4 \text{ nM}$ ), demostrando que esta serie de compuestos puede tener utilidad para el tratamiento de enfermedades de arenavirus que no sean la fiebre de Lassa.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I tiene la estructura



- 5 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, acilo, o sulfonilo;  
Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son independientemente arilo (no)sustituido;
- "acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alqueno-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, arilo-C(O)-, arilo sustituido-C(O)-, heteroarilo-C(O)- y heteroarilo sustituido-C(O);
- 10 "sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>R donde R es seleccionado del grupo que consta de alquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
- "arilo" es un grupo carbocíclico insaturado aromático de 6 a 14 átomos que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados;
- 15 " arilo sustituido " se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, acilo, aciloamino, acilooxi, alquilo, alcoxi, alqueno, amidino, alquilamidino, tioamidino, amino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, cicloalcoxi, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, carboxilo, carboxilalquilo, carboxilo-cicloalquilo, carboxilarilo, carboxil-arilo sustituido, carboxilheteroarilo, carboxil- heteroarilo sustituido, carboxilamido, ciano, tiol, tioalquilo, tioarilo, tioarilo sustituido, tioheteroarilo, tioheteroarilo sustituido, tiocicloalquilo, cicloalquilo, guanidino, guanidinosulfona, halo, nitro, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -S(O)<sub>2</sub>alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo, -S(O)<sub>2</sub>-alqueno, -S(O)<sub>2</sub>-arilo, -S(O)<sub>2</sub>-arilo sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -S(O)<sub>2</sub>- heteroarilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-NRR donde R es hidrógeno o alquilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-alquilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-arilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-sustituido de arilo, NRS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-sustituido de heteroarilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-alquilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-arilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-arilo sustituido, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-heteroarilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-heteroarilo sustituido, donde R es hidrógeno o alquilo, mono- y di-alquiloamino, mono- y di-ariloamino, mono- y di-ariloamino sustituido, mono- y di-heteroariloamino, mono- y di-heteroariloamino sustituido, aminas asimétricas di-sustituidas con diferentes sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y grupos amino del arilo sustituido bloqueados por Boc, Cbz o formil, o sustituidos con -SO<sub>2</sub>NRR donde R es hidrógeno o alquilo;
- 30 "heteroarilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 2 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo, cuyos grupos heteroarilo pueden tener un anillo único o múltiples anillos condensados, en donde uno o más de los anillos condensados pueden o pueden no ser aromáticos siempre que el punto de conexión sea a través de un átomo del anillo aromático, y cuyos grupos heteroarilo contienen heteroátomos del anillo que pueden ser oxidados y/o átomos de carbono del anillo que pueden ser el sustituidos con un oxo;
- 35 "heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de hidroxilo, acilo, aciloamino, acilooxi, alquilo, alcoxi, alqueno, amidino, alquilamidino, tioamidino, amino, arilo, arilo sustituido, arilooxi, arilooxi sustituido, cicloalcoxi, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, carboxilo, carboxilalquilo, carboxil-cicloalquilo, carboxilarilo, carboxil-arilo sustituido, carboxilheteroarilo, carboxil-heteroarilo sustituido, carboxilamido, ciano, tiol, tioalquilo, tioarilo, tioarilo sustituido, tioheteroarilo, tioheteroarilo sustituido, tiocicloalquilo, cicloalquilo, guanidino, guanidinosulfona, halo, nitro, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo, -S(O)<sub>2</sub>-alqueno, -S(O)<sub>2</sub>-arilo, -S(O)<sub>2</sub>-sustituido de arilo, -S(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -S(O)<sub>2</sub>-sustituido de heteroarilo, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-NRR donde R es hidrógeno o alquilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-alquilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-arilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-arilo sustituido, NRS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-alquilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-arilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-arilo sustituido, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-heteroarilo, -NRS(O)<sub>2</sub>-NR-heteroarilo sustituido, donde R es hidrógeno o alquilo, mono- y di-alquilamino, mono- y di-arilamino, mono- y di-arilamino sustituido, mono- y di-heteroariloamino, mono- y di-heteroariloamino sustituido, aminas di-sustituidas asimétricas que tienen diferentes sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta

de alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituidos, y grupos amino del sustituto de arilo bloqueado por Boc, Cbz o formil, o sustituido con  $-SO_2NRR$  donde R es hidrógeno o alquilo;

"alquilo" es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

5 "alqueno" se refiere a grupo alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y por lo menos 1 sitio de insaturación de alqueno;

"cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico; y

"alcoy" es alquilo-O.

2. Una composición de la reivindicación 1, en donde

$Ar^1$  es arilo no sustituido o fenilo mono-sustituido, en donde el fenilo mono-sustituido es alcoxifenilo;

10  $Ar^2$  es fenilo mono-sustituido, en donde el fenilo mono-sustituido es alcoxifenilo, alquilfenilo, fenilo halo-sustituido, hidroxifenilo, dimetilaminofenilo,  $-S(O)_2$ -alcoxifenilo o difenilo.

3. Una composición de la reivindicación 1, en donde  $Ar^1$  es fenilo o alcoxifenilo no sustituido.

4. Una composición de la reivindicación 3, en donde  $Ar^1$  es metoxifenilo.

5. Una composición de la reivindicación 4, en donde  $Ar^1$  es o-metoxifenilo o p-metoxifenilo.

15 6. Una composición de la reivindicación 2, en donde  $Ar^2$  es metoxifenilo o etoxifenilo.

7. Una composición de la reivindicación 6, en donde  $Ar^2$  es o-metoxifenilo.

8. Una composición de la reivindicación 6, en donde  $Ar^2$  es m-metoxifenilo.

9. Una composición de la reivindicación 6, en donde  $Ar^2$  es p-metoxifenilo.

10. Una composición de la reivindicación 9, en donde  $Ar^2$  es p-etoxifenilo.

20 11. Una composición de la reivindicación 1, en donde  $Ar^2$  es metilfenilo o propilfenilo.

12. Una composición de la reivindicación 11, en donde  $Ar^2$  es p-metilfenilo, p-propilfenilo o p-isopropilfenilo.

13. Una composición de la reivindicación 1, en donde  $Ar^2$  es p-fenilo halo-sustituido.

14. Una composición de la reivindicación 13, en donde  $Ar^2$  es p-bromofenilo o p-clorofenilo.

15. Una composición de la reivindicación 1, en donde  $Ar^2$  es o-hidroxifenilo.

25 16. Una composición de la reivindicación 1, en donde  $Ar^2$  es dimetilaminofenilo or p-dimetilaminofenilo.

17. Una composición de la reivindicación 1, en donde  $Ar^2$  es  $-S(O)_2$ -metoxifenilo.

18. Una composición de la reivindicación 17, en donde  $Ar^2$  es  $-S(O)_2$ -p-metoxifenilo.

30 19. Una composición de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Formula I es seleccionado del grupo que consta de (4-Metoxibenzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il] amina, (4-Dimetilamino-benzil)-[1-(2-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (4-Dimetilamino-benzil)-(1-fenilo-1H-benzimidazol-5-il)-amina, (4-Bromo-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (2-Metoxi-benzil)-[1-(4-metoxifenilo)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (4-Etoxi-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (2-Metoxi-benzil)-[1-(2-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, [1-(4-Metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-naftaleno-1-ilmetil-amina, (4-Metoxi-benzil)-(1-p-tolil-1H-benzimidazol-5-il)-amina, (4-Cloro-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (3,4-Dimetoxi-benzil)-[1-(4-metoxifenilo)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (4-Bromo-benzil)-(1-fenilo-1H-benzimidazol-5-il)-amina, N-(4-Etoxi-benzil)-N-[1-(2-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-4-metilbenzenosulfonamida, [1-(4-Metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-[4-methylbenzil]-amina, (2, 3-Dimetoxi-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (4-Metoxi-benzil)-[1-(2-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (3-Metoxi-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (2, 3-Dimetoxibenzil)-[1-(2-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (4-Isopropil-benzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina, (4-Metoxi-benzil)-(1-fenilo-1H-benzimidazol-5-il)-amina, N-(4-Isopropil-benzil)-N-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-acetamida, y N-(4-(sopropilbenzil)-N-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-4-metilbenzenosulfonamida.

35 40 20. Una composición de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Formula I es (4-isopropilbenzil)-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-benzimidazol-5-il]-amina.

21. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por Arenavirus o enfermedad asociada.
  22. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por Arenavirus o enfermedad asociada.
- 5 23. El compuesto de la reivindicación 21 o el uso de la reivindicación 22, en donde el Arenavirus se selecciona del grupo que consta de Lassa, Tacaribe, Junin, Sabia, Guanarito, Machupo, y Pichinde.