

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 681**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/765** (2006.01)  
**A61K 31/795** (2006.01)  
**C08G 14/08** (2006.01)  
**C08G 14/02** (2006.01)  
**C14C 3/18** (2006.01)  
**C08G 12/12** (2006.01)  
**C08G 12/32** (2006.01)  
**C08G 14/06** (2006.01)  
**C14C 3/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2008 E 08850648 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2209478**

54 Título: **Productos de condensación a base de compuestos aromáticos o heteroaromáticos bicíclicos o policíclicos**

30 Prioridad:

**14.11.2007 EP 07120669**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.07.2013**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**GARNIER, SEBASTIEN;  
HÜFFER, STEPHAN;  
SCHERR, GÜNTER;  
ROSER, JOACHIM;  
MROWIETZ, ULRICH;  
DOERR, HANS, WILHELM;  
CINATL, JINDRICH y  
MICHAELIS, MARTIN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 412 681 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

Productos de condensación a base de compuestos aromáticos o heteroaromáticos bicíclicos o policíclicos

La presente invención hace referencia a un producto de condensación (producto curtiente sintético), tal como se define a continuación el cual puede existir opcionalmente como mezcla con al menos otro curtiente, así como a métodos para la producción de un tal producto de condensación, a su uso como medicamento así como a composiciones farmacéuticas que contienen un tal producto de condensación. Otro objeto de la presente invención es el uso del producto de condensación como agente de desinfección, por ejemplo, en estables para animales y un agente de desinfección que contiene un tal producto de condensación. Otro objeto de la presente invención es el uso del producto de condensación como curtiente.

Los curtientes pueden dividirse en teoría en tres clases principales (véase Römpps Chemie Lexikon (Léxico de química), 9. Edición (1995), editorial Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada "Curtientes", páginas 1541 a 1542):

1. Curtientes inorgánicos como sales de cromo (III) o polifosfatos; 2. Curtientes orgánicos sintéticos los cuales pueden obtenerse la mayoría de las veces mediante sulfonación de productos de condensación de aldehído solubilizados hechos de cuerpos fundamentales aromáticos, principalmente de fenol, cresol, naftalina y naftol; y 3. Curtientes de origen vegetal tal como existen en hojas (té), semillas (café), bayas, agallas o maderas. En un sentido más estrecho por curtientes de origen vegetal se entienden los llamados ácidos tánicos o taninos.

Tanto los curtientes de origen vegetal (a continuación denominados como curtientes vegetales o naturales) como también los curtientes orgánicos sintéticos (a continuación denominados curtientes sintéticos) se relacionan parcialmente con acción antiviral en la literatura. Esto vale principalmente para curtientes vegetales o sintéticos que se denominan como los llamados polifenoles.

Por ejemplo, para curtientes vegetales como taninos, en T. Okuda, Phytochemistry, volumen 66 (2005), páginas 2012 a 2031 o Fukuji et al., Antiviral Res. 11 (1989), páginas 285 a 298, se describe una actividad antiviral (principalmente contra Herpes simplex) así como una actividad antitumoral de estos curtientes naturales.

Además, también al propóleo que es recogido por las abejas de yemas y capullos, cortezas y resinas de determinados árboles y comprende curtientes vegetales, se le atribuye, entre otras, una actividad antiviral, por ejemplo contra Herpes simplex. El propóleo, que es una mezcla compleja y contiene, entre otros, polifenol, puede componerse, según la colmena, de hasta 200 ingredientes diferentes; estos son principalmente chalconas, flavanonas, flavonas y flavanoles (S. Bogdanov, Schweizerisches Zentrum für Bienenforschung (Centro Suizo para Investigación de Abejas; artículo disponible en la siguiente dirección de internet;

[http://www.apis.admin.ch/de/bienenprodukte/docs/produkte/propolis\\_d.pdf](http://www.apis.admin.ch/de/bienenprodukte/docs/produkte/propolis_d.pdf).

También en el caso de curtientes sintéticos ya son conocidas las aplicaciones farmacéuticas. De esta manera, WO 95/14479 se refiere a un polímero de condensación de ácidos sulfónicos aromáticos y un aldehído para inhibir el virus VIH. Allí está escrito que cuanto más alto es el peso molecular del polímero, tanto mayor es su actividad terapéutica. Particularmente preferible, mediante métodos de separación que dependen del tamaño de la molécula, se obtienen polímeros de condensación con un peso  $M_w$  entre 4000 y 12.000 g/mol. WO 95/14479 no revela, sin embargo, curtientes sintéticos que se basan en compuestos aromáticos o heteroaromáticos con al menos un grupo carboxílico como sustituyente. Además, estos curtientes no contienen derivados de urea. Una situación análoga aplica para US-A 4,604,404, donde se describe el uso de, por ejemplo, polímeros de condensación sulfonados de naftalina-formaldehído para combatir el virus de Herpes simplex. Compuestos similares o su uso como medicamentos se describen en US-A 5,088,400 y US-A 4,364,927.

Además, DE-A 33 41 122 describe medicamentos virucidas a replicar externamente, principalmente contra Herpes labialis así como enfermedades virales de la piel. Estos medicamentos son curtientes sintéticos producidos mediante condensación de, por ejemplo, urea con fenol/cresol, formaldehído así como un agente de sulfonación.

En DE-A 10 2004 034613 se describen productos de condensación que pueden obtenerse mediante reacción de al menos un compuesto aromático, de al menos un agente de sulfonación, de al menos un compuesto carbonilo y opcionalmente de al menos un derivado de urea. A continuación de la síntesis, los productos de condensación se someten al menos a un proceso de separación que depende del tamaño de la molécula. En tal caso, el producto de condensación se separa en tres fracciones, una fracción de alto peso molecular, una fracción de peso molecular medio y una fracción de bajo peso molecular. Se estableció que las fracciones con alto peso molecular tienen una efectividad mejorada respecto de la inhibición de la actividad de la enzima elastasa leucocitaria humana en comparación con las correspondientes fracciones de peso molecular medio de estos productos de condensación. Sin embargo, DE-A 2004 034613 no revela que compuestos aromáticos tales como naftalina tengan que sustituirse obligatoriamente con un grupo carboxilo.

En la solicitud internacional PCT/EP2007/051884 se revelan productos de condensación análogos a DE-A 10 2004 034613 que se producen mediante reacción de al menos un compuesto aromático o heteroaromático, de al menos un compuesto carbonilo, opcionalmente de al menos un agente de sulfonación y opcionalmente de al menos un derivado de urea. Estos productos de condensación tienen un valor de  $M_w \geq 9000$  g/mol (fracción de alto peso molecular) y se presentan como mezcla con al menos otro curtiente con un valor de  $M_w \leq 3000$  g/mol (fracción de bajo peso molecular). La fracción de bajo peso molecular puede ser cualquier curtiente, por ejemplo un producto de condensación que puede obtenerse mediante reacción de melanina y/o urea, global, ácido glioxálico o una sal de metal alcalino del mismo, así como opcionalmente e otros componentes como un compuesto aromático. Como fracción con bajo peso molecular, en estas mezclas también puede emplearse un producto de condensación el cual coincide, respecto de los productos de partida, con la fracción de alto peso molecular, aunque tiene un valor  $M_w \leq 3000$  g/mol. En otra solicitud internacional WO 2007/131813 (PCT/EP 2007/051887) se revelan productos de condensación que pueden obtenerse mediante reacción de al menos un compuesto aromático o heteroaromático, que están sustituidos con al menos un grupo carboxilo y al menos un grupo hidroxilo, al menos un compuesto carbonilo, opcionalmente al menos un agente de sulfonación, opcionalmente al menos un derivado de urea y opcionalmente al menos otro compuesto aromático o heteroaromático. Sin embargo, en ninguna de las dos solicitudes internacionales previamente mencionadas se revela que al producir el producto de condensación, el compuesto aromático o compuesto aromático se limita a compuestos bicíclicos o policíclicos que contienen al menos un grupo carboxilo. Los respectivos productos de condensación son adecuados principalmente como agentes antivirales, por ejemplo para el tratamiento de inflamaciones de la piel, principalmente para el tratamiento de Herpes simplex.

En CH-A 306 965 se describen productos de condensación a base de ácido genticóico (ácido dihidroxibenzoico) así como formaldehído y ácido sulfúrico. Estos productos de condensación son adecuados como medicamentos contra poliartritis reumatoide así como contra ciertas enfermedades infecciosas. Estos productos de condensación no contienen, sin embargo, derivado de urea como componente de partida. Productos de condensación definidos de modo análogo pero de modo algo más amplio para el tratamiento de enfermedades infecciosas se describen en BE-A 506 674. Como compuestos de partida también pueden emplearse como ácido gálico y ácido hidroxinaftalincarboxílico. Los productos de condensación descritos en WO 91/07183 son adecuados para el tratamiento de enfermedades cardio-circulatorias. Como productos de partida se emplean compuestos aromáticos como ácido salicílico, ácido gálico o naftalina, ácido sulfúrico y formaldehído. Los productos de condensación descritos en WO-91/07183 tampoco contienen derivado de urea como componente de partida.

La solicitud alemana con el número 10 2005 050 193.1, GB-A 362 797 o EP-A 0 301 406 se refiere a curtientes sintéticos, principalmente curtientes con bajo peso molecular, para los cuales no se describe un uso como medicamento. EP-A 0 301 406 se refiere a productos de condensación que pueden obtenerse mediante reacción de melamina con glioxal o ácido glioxálico. Opcionalmente se condensa un compuesto aromático seleccionado de ácido fenolsulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido salicílico o 8-hidroxiquinolina. En GB-A 362 797 se describen productos de condensación que se producen mediante reacción de ácido gálico o ácido salicílico con cresol, ácido sulfúrico, urea y formaldehído.

En WO 97/02216 se describe el tratamiento de sistemas acuosos usando un tanino químicamente modificado. Se prepara una composición que comprende tanino que contiene grupos hidroxilo, el cual se modificó químicamente mediante la reacción de al menos uno de estos grupos hidroxilo con otro componente y después se transformó. Como componentes posibles para la modificación se nombra un agente de esterificación (por ejemplo, anhídrido acético), un agente de etificación (por ejemplo, diclorometano o aminas orgánicas cuaternarias como cloruro de N-(3-clor-2-hidroxipropil)trimetilamonio para formar el éster o éster correspondiente. La reacción de transformación se realiza con un aldehído (por ejemplo formaldehído) o un aldehído y al menos un compuesto seleccionado de Amoniac y aminas orgánicas que contienen al menos un átomo de nitrógeno primario o secundario. Los taninos modificados de la WO 97/02216 son adecuados para la coagulación y/o despegado de partículas sólidas, suspendidas en sistema acuoso como, por ejemplo, en el agua residual de las operaciones de pintar mediante pulverización con partículas colorantes suspendidas. Asimismo, estos taninos pueden aplicarse para la des-emulsificación en emulsiones de aceite en agua.

La US 4,362,712 revela polímeros de condensación carboxilados de naftalina-formaldehído como barreras para la placa dental en la odontología. Las composiciones aplicables para impedir la aparición de placa dental comprenden sales de metal alcalino de determinados polímeros carboxilados de naftalino-formaldehído en un vehículo farmacéuticamente compatible. Una composición para la higiene oral comprende principalmente un polímero de condensación de formaldehído con un compuesto de naftalina del grupo constituido por ácido1-naftoico, ácido 2-naftoico, ácido 1-naftilacético, ácido 2-naftilacético, en cuyo caso el polímero tiene determinadas unidades estructurales que se repiten.

Sin embargo, en ninguno de los documentos previamente mencionados que se refieren a los curtientes sintéticos (productos de condensación) como tales a base de compuestos aromáticos o su uso como medicamentos, se describe que los componentes aromáticos empleados en el respectivo producto de condensación pueden ser

compuestos aromáticos o heteroaromáticos, bicíclicos o policíclicos, los cuales tienen que estar sustituidos con al menos un grupo carboxilo o las sales de los mismos.

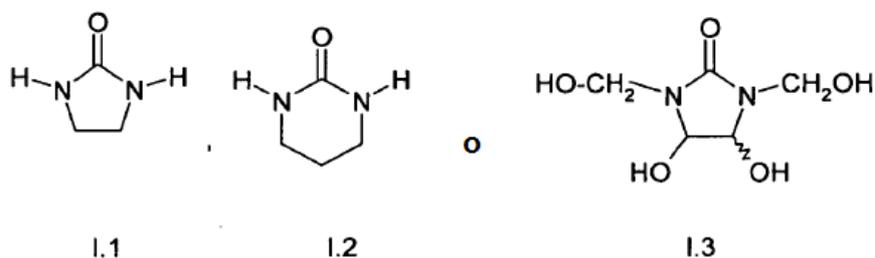
El objeto fundamental de la presente invención es proporcionar otros medicamentos que fueran adecuados como agente antiviral; preferentemente, estos nuevos medicamentos debían tener una acción mejorada frente a los virus como, por ejemplo, el virus del Herpes simplex. Según la invención, este objetivo se logra mediante un producto de condensación que puede obtenerse mediante reacción de

a1) ácido 1-naftalincarboxílico o una sal del mismo,

a2) al menos un aldehído seleccionado de formaldehído, acetaldehído y propionaldehído,

a3) ácido sulfúrico concentrado,

10 a4) al menos un derivado de urea seleccionado de urea, melamina,



y

a5) opcionalmente fenol,

o una sal fisiológicamente compatible de los mismos.

15 Como una ventaja de la presente invención debe considerarse que los productos de condensación según la invención tienen una acción claramente mejorada como agente antiviral, por ejemplo frente al virus de Herpes simplex así como a otros virus. La acción mejorada se logra principalmente produciendo un producto de condensación a partir del componente a1), en cuyo caso el grupo carboxilo también puede estar presente parcial o completamente en forma salina, principalmente ácido naftalincarboxílico o sales del ácido naftalincarboxílico. Si durante la preparación de los productos de condensación de la invención, el componente a1) se combina además con al menos un componente a5), la acción puede incrementarse aún más. La acción mejorada de los productos de condensación de la invención se presenta tanto respecto de curtientes sintéticos convencionales a base de fenilo o naftalina como también respecto de curtientes vegetales como, por ejemplo, a base de ácido gálico, tal como están contenidos en el té verde.

25 Otra ventaja de la presente invención debe considerarse que los productos de condensación de la invención también son adecuados para la inhibición de serín proteasas, principalmente para la inhibición de elastasa leucocitaria humana (HLE).

Si los productos de condensación de la invención se emplean en forma de mezclas con otros curtientes, entonces otra ventaja de estas mezclas de la invención puede verse en que si un producto de condensación de la invención a base de formaldehído puede usarse como mezcla con otro curtiente sintético, libre de formaldehído, principalmente usando al menos un producto de condensación (C) o (D), la participación de los componentes que contienen formaldehído en la mezcla de la invención puede reducirse. Dependiendo del contenido de producto de condensación de la invención, la actividad de estas mezclas es por lo menos igual a, aunque por lo regular mejor que en el caso de curtientes sintéticos según el estado de la técnica. Esto puede verse respecto del antecedente que el formaldehído, que es un producto de partida ampliamente difundido en la producción de curtientes sintéticos, se clasifica entretanto como un supuesto por parte de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Por consiguiente, en lo posible debe evitarse el formaldehído en la síntesis ya que en los productos de condensación obtenidos siempre se libera cierto contenido residual de formaldehído. Sin embargo, puesto que una manzana, por ejemplo, también contiene formaldehído en bajas concentraciones, por lo tanto bajas concentraciones de formaldehído son tolerables en composiciones farmacéuticas. Mediante estas modalidades de los productos de condensación de la invención se reduce, no obstante, el contenido de formaldehído.

El componente a1) es ácido 1-naftalincarboxílico (ácido  $\alpha$ -naftalincarboxílico), en cuyo caso el grupo carboxilo puede estar presente parcial o totalmente en forma de sal, preferentemente como sales fisiológicamente compatibles.

5 Sales fisiológicamente compatibles preferidas del componente a1) son sales de metal alcalino (principalmente la sal de sodio o la sal de potasio) y las sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo la sal de magnesio). Otras sales preferidas son la sal de bismuto.

a2) al menos un compuesto de carbonilo

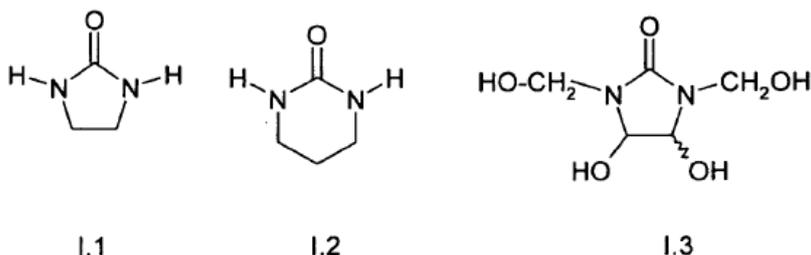
El compuesto de carbonilo es un aldehído como formaldehído, acetaldehído o propionaldehído y principalmente formaldehído. Si se desea emplear formaldehído entonces se prefiere emplear formaldehído en solución acuosa.

a3) un agente de sulfonación

10 Un agente de sulfonación adecuado es ácido sulfúrico concentrado, además óleo con un contenido de  $\text{SO}_3$  de 1 a 30 % en peso, además ácido clorosulfónico y ácido amidosulfónico. Se prefieren ácido sulfúrico concentrado y óleo con un contenido de  $\text{SO}_3$  de 1 a 15 % en peso.

a4) al menos un derivado de urea

15 Teóricamente, como componente a4) son adecuados urea y todos los derivados de la misma, a saber urea (no sustituida), melamina o los derivados cíclicos de urea de las fórmulas I.1, I.2 o I.3



a5) opcionalmente fenol.

20 En una modalidad preferida de la presente invención al preparar el producto de condensación, junto a los componentes a1), a2) y a4) también se emplea al menos un componente a3) y al menos un componente a5) como producto de partida (reactante). En una modalidad más preferida, al preparar el producto de condensación respectivamente se emplea al menos un componente a1) a a5). Preferentemente se emplea un componente a1) y un componente a5).

25 El especialista conoce métodos para la preparación de un producto de condensación según la invención; estos se describen, por ejemplo, en EP-A 37 250, DE-A 1 113 457. Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, volumen A15, (5. Edición) Weinheim 1990, páginas 259 - 282 o DE-A 848 823.

Es posible hacer reaccionar los componentes individuales a1), a2), a3) y a4) y opcionalmente a5) en una o varias etapas. Por ejemplo, es posible primero

a1) hacer reaccionar al menos un compuesto aromático o heteroaromático bicíclico o policíclico sustituido con -COOH

30 a3) con al menos un agente de sulfonación y después en el mismo recipiente hacer reaccionar sin aislamiento previo con

a2) al menos un compuesto carbonilo,

a4) al menos un derivado de urea y

a5) opcionalmente al menos otro compuesto aromático o heteroaromático.

35 Como alternativa, el orden de la adición de los componentes a1) y a5) puede intercambiarse o a1) y a5) se adicionan al menos una vez en forma de una mezcla.

En otra modalidad puede procederse haciendo reaccionar

a1) al menos un compuesto aromático o heteroaromático bicíclico o policíclico sustituido con -COOH

a3) con al menos un agente de sulfonación, aislando el producto y luego haciendo reaccionar con el producto de reacción de

5 a2) al menos un compuesto carbonilo,

a4) al menos un derivado de urea y

a5) al menos otro compuesto aromático o heteroaromático.

En una modalidad de la presente invención es posible hacer reaccionar los componentes a1), a2) y a4) y opcionalmente a3) y a5) respectivamente en una porción.

10 En otra modalidad de la presente invención puede hacerse reaccionar al menos un componente a1) a a5) en al menos dos porciones. Preferentemente son estos los componentes a1), a2) y/o a5), principalmente el componente a2). Esto significa que la segunda porción se adiciona en cantidades máximo equimolares a la primera porción – después de la reacción de los demás componentes en el recipiente de reacción y se realiza una, así llamada, recondensación.

15 En una modalidad especial de la presente invención se hacen reaccionar varios componentes a1), a2), a3) y a4) y opcionalmente a5) en varias porciones.

En una modalidad de la presente invención, durante la reacción es posible adicionar

20 a6) uno o varios otros componentes, por ejemplo  $\text{NaHSO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $\text{KHSO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, principalmente lejía acuosa de hidróxido de sodio y lejía acuosa de hidróxido de potasio, y amoníaco acuoso. Además también son adecuados los formadores de complejos como componente a6), por ejemplo formadores de complejo a base de etilendiamina-ácido tetraacético. Un ejemplo de tales formadores de complejos es el producto comercial Trilon B (BASF AG, Ludwigshafen, Alemania), que contiene tetraacetato de etilendiamina (EDTA). Estos complejos son estables respecto de las variaciones de temperatura (preferentemente hasta al menos 100 °C) y del valor de pH. Los formadores de complejos promueven la formación de complejos hidrosolubles con iones. El componente a6) sirve principalmente para ajustar el valor de pH así como para controlar la solubilidad del producto final.

25

Si el componente a6) está contenido en los productos de condensación de la invención, la proporción de a1) a a6) es de 10 a 99 % en peso hasta 1 a 90 % en peso, principalmente de 30 a 80 % en peso hasta 20 a 70 % en peso.

En una modalidad de la presente invención se seleccionan los componentes a1) a a6) en la siguiente proporción:

30 a1) en el rango total de 10 a 70 % en peso (porcentaje en peso), preferible en total 20 a 60 % en peso, particularmente preferible en total 35 a 50 % en peso,

a2) en el rango total de 5 a 40 % en peso, preferible en total 10 a 30 % en peso, particularmente preferiblemente en total 15 a 25 % en peso,

35 a3) opcionalmente en el rango total de 5 a 50 % en peso, preferiblemente en total 10 a 40 % en peso, particularmente preferible en total 20 a 30 % en peso, en cuyo caso el agente de sulfonación siempre se calcula como  $\text{SO}_3$ ,

a4) en el rango de 0 a en total 30 % en peso, preferible en total de 10 a 25 y particularmente preferible de 15 a 25 % en peso,

40 a5) opcionalmente en el rango total de 10 a 70 % en peso, preferible en total de 20 a 60 % en peso, particularmente preferible en total de 35 a 50 % en peso, en cuyo caso los % en peso se refieren respectivamente a la suma de todos los componentes a1) a a4), así como opcionalmente a5),

a6) en el rango de 0 a en total 30 % en peso, preferible a un total de 25 % en peso y particularmente preferible un total de hasta 20 % en peso, en cuyo caso los datos de % en peso de a6) se refieren a la suma de los componentes a1), a2) y a4), opcionalmente a1) a a5).

- Es posible llevar a cabo las reacciones, por ejemplo, a temperaturas en el rango de 40 a 200°C, preferible 50 a 110°C. Habitualmente en tal caso la temperatura se adapta a la reacción de a1) y a2). Si se desea hacer reaccionar, por ejemplo, alcoholes aromáticos, entonces se prefiere hacer reaccionar a temperaturas en el rango de 50 a 110°C. Por supuesto, también es posible ajustar un cierto perfil de temperatura durante la reacción. De esta manera es posible, por ejemplo, primero iniciar la reacción a 90 hasta 100°C y después de un tiempo, por ejemplo después de 2 a 10 horas, enfriar a 40 hasta 75°C y completar la reacción por un lapso de tiempo de, por ejemplo, 1 a 10 horas.
- Se hace reaccionar, por ejemplo, a presión atmosférica, pero si se desea también a presiones más altas, por ejemplo de 1,1 a 10 bares.
- Mediante la reacción arriba descrita se obtienen soluciones de reacción que habitualmente contienen grandes cantidades de ácidos como, principalmente, ácido sulfúrico o – en el caso de emplear ácido clorosulfónico - HCl. Además, las soluciones de reacción pueden contener grandes cantidades de sulfato de metal alcalino y/o cloruro de metal alcalino.
- A continuación a la reacción descrita arriba es posible ajustar un valor de pH en el rango de 3 a 10, preferible 3,5 a 9, con solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o amoníaco acuoso, por ejemplo.
- Adicionando agua a las soluciones de reacción obtenidas mediante la reacción arriba descrita es posible establecer un contenido de agua en el rango de 70 a 95 % en peso, preferible 75 a 90 % en peso.
- Debido al grupo de carboxilo presente de modo obligatorio en el componente a1) así como a los otros grupos ácidos o básicos eventualmente presentes en los componentes individuales, la presente invención también comprende las sales fisiológicamente o toxicológicamente compatibles, de modo correspondiente, de los productos de condensación de la invención. Opcionalmente, después de su preparación, los productos de condensación de la invención pueden transferirse a sales fisiológicamente compatibles.
- Debido a su alta hidrosolubilidad respecto de los compuestos de partida o de base, las sales fisiológicamente compatibles son particularmente adecuadas para aplicaciones medicinales. Estas sales tienen que tener un anión o un catión fisiológicamente compatible. Adecuadas sales por adición de ácidos, compatibles fisiológicamente, de los compuestos de la invención son sales de ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico, ácido sulfónico y ácido sulfúrico así como ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, ácido teofilinacético, ácido metilen-bis-b-oxinaftoico, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, salicílico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Sales básicas, farmacéuticamente compatibles, adecuadas con sales de amonio, sales de metal alcalino (como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metal alcalinotérreo (como sales de magnesio y de calcio).
- Sales con un anión que no es compatible en farmacia también pertenecen en el contexto de la invención como productos intermedios útiles para la preparación o la purificación de sales compatibles farmacéuticamente y/o para el uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in-vitro.
- Las sales correspondientes de los productos de condensación de la invención pueden obtenerse mediante métodos convencionales que son conocidos por el especialista, por ejemplo mediante reacción con un ácido o una base orgánica o inorgánica en un solvente o agente dispersante, o mediante intercambio de aniones o cationes con otras sales.
- La presente invención incluye además todos los solvatos de los productos de condensación con, por ejemplo, hidratos y productos de adición con alcohol, metabolitos activos y derivados que contienen un grupo aceptable fisiológicamente y desprendible, por ejemplo ésteres o amidas.
- El término "derivado fisiológicamente funcional" aquí usado designa cada derivado fisiológicamente compatible de un producto de condensación de la invención, por ejemplo un éster que al administrar a un mamífero como, por ejemplo, al ser humano, está en capacidad de formar (directa o indirectamente) un producto de condensación de la invención o un metabolito activo del mismo. Ejemplos de esto son derivados de acetilo-fenoxi, que pueden obtenerse mediante reacción de anhídrido de ácido acético y uno de los grupos fenol presentes.
- Entre los derivados fisiológicamente funcionales también se cuentan profármacos de los productos de condensación de la invención. Tales profármacos pueden metabolizarse in vivo para producir un producto de condensación de la invención. Estos profármacos pueden ser activos por sí mismos o no y también son objeto de la presente invención.
- Los productos de condensación de la invención también pueden presentarse en diversas formas polimórficas, por ejemplo como formas polimorfas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimórficas de los productos de condensación de la invención pertenecen en el contexto de la invención y son otro aspecto de la invención.

En otra modalidad de la presente invención, al preparar el productos de condensación de la invención después de la reacción de los componentes a1), a2) y a4) y opcionalmente a3) y a5) se realizan procesos de separación que dependen del tamaño de la molécula, preferentemente una ultrafiltración y se obtienen fracciones individuales del productos de condensación de la invención, por ejemplo de una fracción de bajo peso molecular, de peso molecular medio y una de alto peso molecular. De manera análoga también aplica para los productos de condensación (B) descritos a continuación. La fracción de alto peso molecular tiene, por ejemplo, un valor de  $M_w \geq 9000$  g/mol ( $M_w$  = peso molecular promedio en peso), preferentemente un valor  $M_w$  de 10.000 a 100.000 g/mol. La fracción de bajo peso molecular tiene preferentemente un valor  $M_w$  de 300 a 3000 g/mol. En la fracción de alto peso molecular la proporción  $M_w/M_n$  es preferentemente  $< 10$ , principalmente  $M_w/M_n < 5$  ( $M_n$  = peso molecular promedio en número).

Procesos de separación dependientes del tamaño de la molécula son adecuados, por ejemplo: cromatografía de permeación en gel, preparativa, y procesos de separación de membrana como, por ejemplo, la microfiltración, la nanofiltración y principalmente la ultrafiltración. También son adecuadas combinaciones de microfiltración y ultrafiltración. Las microfiltraciones y ultrafiltraciones y las membranas requeridas para éstas son conocidas como tales y se describen, por ejemplo, en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6. Edición, volumen 21, Wiley-VCH Weinheim, páginas 243 - 321. Nanofiltraciones y las membranas correspondientes también son conocidas como tales y se describen en R. Rautenbach, "Membranverfahren" (Procesos de membrana), editorial Springer Verlag Berlín, Heidelberg, 1997.

Las ultrafiltraciones son conocidas como tales y se operan generalmente como ultrafiltraciones de flujo cruzado. Como membranas son adecuadas membranas comercialmente usuales que se producen, por ejemplo, de materiales orgánicos como polisulfonas o polivinilideno fluoruro o preferiblemente de materiales inorgánicos como, por ejemplo,  $TiO_2$ ,  $ZrO_2$  o  $Al_2O_3$ . Las formas usuales son membranas capilares, tubulares o planas, estas últimas en forma de membranas de cojines o módulos de bobinas en espiral.

Por ejemplo, en los procesos de separación por membrana y principalmente en caso de ultrafiltraciones se aplica una diferencia de presión transmembránica, es decir una diferencia de presión entre la alimentación y el permeado, en el rango de 1 a 200 bar, preferible en el rango de 1,2 a 100 bares.

En una modalidad, la temperatura de la solución de reacción tratada según el proceso de separación por membrana se encuentra en el rango de 20 a 70 °C, preferible 25 a 35 °C.

En una modalidad de la presente invención se emplea al menos una membrana con un corte de peso molecular ("molecular weight cut-off") en el rango de 1000 Dalton, preferible 2000 Dalton, particularmente preferible 5000 Dalton, muy particularmente preferible 7500 Dalton y aún más preferible de 15.000 Dalton. El "molecular weight cut-off" también se designa como límite de separación.

En una modalidad de la presente invención la ultrafiltración se realiza de tal manera que se establece una determinada proporción de permeado a retenido al final de la ultrafiltración. La cantidad de retenido permanece usualmente constante durante la ultrafiltración re-dosificando permanentemente el agua, la cantidad de permeado se incrementa en el transcurso del tiempo de filtración. Los valores usuales se encuentran en el rango de 0,5:1 a 10:1, preferible 0,8:1 a 5:1, particularmente preferible 1,0:1 a 3:1.

Usualmente se obtienen soluciones acuosas esencialmente transparentes de productos de condensación.

Es posible aislar los productos de condensación de las soluciones previamente descritas, por ejemplo evaporando el agua o mediante secado por aspersion.

En una modalidad de la presente invención los productos de condensación de la invención tienen un contenido de sales inorgánicas como, por ejemplo, sulfato de metal alcalino y cloruro de metal alcalino de 10 ppm a menos de 5 % en peso, preferible menos de 2 % en peso, particularmente preferible menos de 1 % en peso y muy particularmente preferible menos de 0,5 % en peso, respecto del peso seco del producto de condensación. El contenido de sal se determina, por ejemplo, mediante cromatografía de iones (IC) como se describe, por ejemplo, en Römpps Lexikon Chemie, 10. Edición, editorial Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Nueva York, volumen 2, entrada: cromatografía de iones.

En una modalidad de la presente invención, los productos de condensación tienen un residuo de monómeros de 10 ppm a menos de 5 % en peso, preferible menos de 2 % en peso, respecto del peso seco del producto de condensación. Como monómero residual se denominan en el contexto de la presente invención reactivos que no reaccionaron a1), a2), a4) y opcionalmente a5), los cuales no pueden encontrarse en los productos de condensación. El contenido de monómeros residuales puede determinarse, por ejemplo, mediante cromatografía de permeación de gel (GPC) o preferentemente mediante cromatografía de iones (IC) o cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

En una modalidad de la presente invención los productos de condensación de la invención tienen un contenido de compuesto de carbonilo libre a2) incluido como hidrato de compuestos de carbonilo a2) presente en el rango de 1 ppm a menos de 0,5 % en peso, preferible 0,1 % en peso o menos, respecto del peso seco producto de condensación de la invención. En esta modalidad, la cantidad de compuesto de carbonilo a2) libre se refiere por supuesto al compuesto de carbonilo a2) que se ha empleado en la reacción de a1), a2) y a4) y opcionalmente a3) y a5). Si se han empleado varios compuestos de carbonilo a2), entonces el contenido de compuesto de carbonilo a2) libre se refiere a la suma de todos los compuestos de carbonilo a2), que se han empleado en la reacción de a1), a2), a3) y a4) y opcionalmente a5). La determinación del contenido de compuesto de carbonilo a2) libre puede realizarse según métodos conocidos per se. Si el compuesto de carbonilo a2) a temperatura ambiente es sólido o líquido entonces el contenido de compuesto de carbonilo a2) libre puede determinarse, por ejemplo, mediante cromatografía de gases o HPLC. Si el compuesto de carbonilo a2) es formaldehído, entonces puede determinarse, por ejemplo, foto métricamente. Un método particularmente preferido para determinar el formaldehído libre es la reacción con acetilacetona y acetato de amonio en diacetildihidrolutidina y medición fotométrica de diacetildihidrolutidina a una longitud de onda de 412 nm.

En una modalidad de la presente invención se emplea el producto de condensación previamente descrito como mezcla con al menos un (otro) curtiente, principalmente un curtiente sintético o vegetal. En una modalidad el valor  $M_w$  del otro curtiente es  $\leq 3000$  g/mol, preferiblemente es un valor  $M_w$  entre 300 y 3000 g/mol.

El otro curtiente puede ser un curtiente inorgánico, un curtiente vegetal o curtiente sintético (véase sobre esto la definición citada previamente según Römpps Chemie Lexikon, 9. Edición, (1995), editorial Georg Thieme Verlag, Stuttgart, entrada: "Curtientes", páginas 1541 a 1542). Preferentemente, como otros curtientes se usan curtientes vegetales o sintéticos, particularmente se prefieren en este caso curtientes sintéticos. En una modalidad se prefieren aquellos curtientes que no contienen formaldehído como material de partida.

El otro curtiente puede adicionarse en cualquier concentración al producto de condensación de la invención. Preferentemente el producto de condensación de la invención se presenta en una mezcla tal de al menos 50 % en peso respecto de la suma de los curtientes.

Ejemplos de curtientes vegetales son taninos como catecol o derivados de ácido gálico, tales como galatos. Curtientes vegetales que se basan en derivados de ácido gálico (como galatos) se diferencian de los productos de condensación de la invención principalmente en que los mencionados de último tienen en sus estructuras químicas (un gran número de) puentes  $-CR^1R^2$  (reticulaciones) que provienen del compuesto de carbonilo a2) empleado y los cuales no están presentes en los curtientes vegetales. Si se emplea, por ejemplo, formaldehído como componente a2), los productos de condensación tienen puentes  $-CH_2$ . Curtientes vegetales (galatos) típicamente son sistemas oligoméricos, mientras que los productos de condensación de la presente invención son preferentemente polímeros. En una modalidad, los productos de condensación tienen un peso molecular  $M_w \geq 800$  g/mol, preferentemente  $\geq 2500$  g/mol, principalmente 10000 a 50000 g/mol.

Curtientes vegetales preferidos son taninos del grupo de catecol, epicatecol y epigalocatecol y sus galatos.

Como tanino se entienden teóricamente los polifenoles de procedencia natural tal como se describen, por ejemplo, en T. Okuda Phitochemistry, volumen 66 (2005), páginas 2012 a 2031 o Römpp's Chemielexikon, 9. Edición (1995), editorial Georg Thieme Verlag, Stuttgart, entrada "Taninos", páginas 4452 a 4453. Taninos preferidos son alagitaninos y dehidroelagitaninos, principalmente geranino, dehidrogeranino, furosinina, ascorgeranino, ácido geranínico, ácido malotusínico, pentagaloiilglucosa, cameliatanino A, casuarino, euforbino E, cameliatanino F, agrimonina, trapanino B, oenoteina A, oenoteina B o gemina D, lignina y ligninosulfonatos. Además se prefieren catecoles, epicatecoles y epigalocatecoles.

Ejemplos de una catecol adecuada o derivados de la misma comprenden principalmente flavan-3-oles, flavan-3,4-dioles (leucoantocianidinas) así como flavanonas, flavonas, chalconas o dihidrochalconas, epicatecoles y epigalocatecoles.

Ejemplos de derivados vegetales adecuados de ácido gálico se describen, por ejemplo, en H. Sakagami et al, Anticancer Research 17 (1997), páginas 377 a 380. Preferentemente estos son galato de metil-tri-O-metilo, ácido tri-O-metilgálico, galato de metil-tri-O-acetilo, galato de metilo, galato de etilo, galato de n-propilo, galato de isoamilo, galato de laurilo, galato de estearilo, galato de epigalocatecol y ácido gálico.

Por ejemplo, también pueden emplearse extractos del té verde como curtientes vegetales, también extractos de castañas o mimosa.

El especialista conoce los curtientes sintéticos como tales así como métodos para su preparación. Curtientes sintéticos adecuados, preferentemente con un valor  $M_w \leq 3000$  g/mol, se revelan, por ejemplo, en EP-A 0 301 406 o

DE-A 10 2005 050 193.1. El especialista conoce métodos como el control de los parámetros de síntesis, el cual puede controlar la masa molecular en un rango determinado.

Las mezclas de la invención contienen preferentemente como curtiente sintético al menos uno de los productos de condensación (B) a (D) listados a continuación.

5 Producto de condensación (B)

El producto de condensación (B) puede obtenerse mediante reacción de

b1) al menos un compuestos aromático o heteroaromático,

b2) al menos un compuesto de carbonilo,

b3) opcionalmente al menos un agente de sulfonación y

10 b4) opcionalmente al menos un derivado de urea.

Los componentes b1) a b4) corresponden a las definiciones preferidas de los componentes a2) a a5) del producto de condensación, en cuyo caso el componente b1) corresponde al componente a5). Además, en contraste con el componente a5), además de fenol, dihidroxidifenilsulfona, principalmente 4,4'-dihroxidifenilsulfona, también es un componente b1) particularmente preferido.

15 En una modalidad de la presente invención, los productos de condensación (B) tienen un valor  $M_w \leq 3000$  g/mol. El especialista conoce métodos para la preparación de productos de condensación (B) con un valor bajo de  $M_w$  (valor de  $M_w \leq 3000$  g/mol). Tales productos de condensación pueden prepararse de manera dirigida, principalmente influyendo los parámetros tales como el tiempo de reacción, la temperatura (más bien baja), la elección de los monómeros (influida por la reactividad, principalmente el uso de dihidroxidifenilsulfonas o valor de pH (débilmente ácido). Como alternativa también pueden producirse productos de condensación (B), llevando a cabo un proceso de separación dependiente del tamaño de la molécula – tal como se describe para el producto de condensación de la invención – después de la síntesis de un producto de condensación correspondiente, preferentemente una ultrafiltración, en cuyo caso el producto de condensación (B) se aísla de todos los demás componentes. Productos de condensación (B) con el valor de  $M_w$  deseado pueden separarse y aislarse principalmente usando una membrana con un rango adecuado de corte de peso molecular (molecular weight cut-off) de 1000 D - 2500D.

25 Producto de condensación (C)

El producto de condensación (C) puede obtenerse mediante reacción de

c1) Melamina y/o urea,

c2) Glioxal, ácido glioxílico o una sal de metal alcalino del mismo,

30 c3) opcionalmente al menos un compuesto aromático con al menos un grupo hidroxilo fenólico

y

c4) opcionalmente al menos un compuesto condensable con un grupo reactivo que contiene nitrógeno.

Los productos de condensación (C) como tales, así como procesos para su preparación son conocidos para el especialista. Por ejemplo, estos se describen en EP-A 0 301 406 y se incorporan a la presente invención por referencia.

35 Como componente c3) son adecuados, por ejemplo, ácido fenolsulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido salicílico y 8-hidroxiquinolina o 4,4'-dihroxidifenilsulfona. Como componente c4) son adecuados carboxiamidas, amidas de ácido sulfónico, imidas, ureas, amino- a iminoácidos así como dialquilaminas y dialcanolaminas. Ejemplos de estos son acetamida, amida de ácido benzoico, formamida, ácido amidosulfónico, succinimida, glicina, ácido iminodiacético, fenilglicina, urea, dicianodiamida, dietanolamina o dietilamina. En tal caso pueden condensarse compuestos ácidos en forma de sus sales de metal alcalino. Particularmente se prefiere como componente c4) acetamida y ácido amidosulfónico.

40 Un producto de condensación (C) preferido puede obtenerse mediante reacción de

- c1) Melamina y/o urea,
- c2) Glioxal y/o ácido glioxílico y
- c4) opcionalmente ácido amidosulfónico.

Producto de condensación (D)

5 El producto de condensación (D) puede obtenerse mediante reacción de

d1) al menos un carbonato orgánico cíclico con

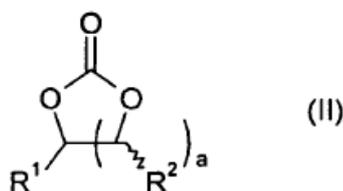
d2) al menos un compuesto con al menos dos grupos nucleofílicos por molécula, seleccionado de grupos de ácido sulfónico, hidroxilo, amino o mercapto primarios o secundarios.

10 Productos de condensación (D) como tales así como procesos para su preparación son conocidos para el especialista, se revelan, por ejemplo, en la solicitud alemana con el número DE-A 10 2005 050 193.1 y se incorpora a la presente invención por referencia.

Por carbonatos orgánicos cíclicos (componente d1) en el contexto de la presente invención se entienden ésteres de ácido carbónico orgánicos que tienen al menos un grupo cíclico.

15 Los carbonatos orgánicos cíclicos son preferiblemente aquellos ésteres de ácido carbónico en los que el grupo de éster carbónico es componente de un sistema cíclico.

En una modalidad de la presente invención, un carbonato orgánico cíclico (d1) se selecciona de compuestos de la fórmula general (II)



En cuyo caso las variables se definen como sigue:

20 R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ramificado o preferentemente lineal, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter.-butilo, muy preferiblemente metilo y etilo, y muy particularmente preferible hidrógeno,

25 R<sup>2</sup> se selecciona, opcionalmente diferentes o preferentemente igual e independientemente entre sí, de hidrógeno y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ramificado o preferentemente lineal, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter.-butilo, muy preferiblemente metilo y etilo, y muy particularmente preferible respectivamente iguales e hidrógeno,

a significa un número entero en el rango de 1 a 3, preferible 2 y particularmente preferible 1.

30 Carbonatos orgánicos cíclicos d1) particularmente preferidos son carbonato de propileno o carbonato de etileno. Mezclas de carbonato de propileno (R<sup>1</sup> = metilo, R<sup>2</sup> = hidrógeno, a = 1) y carbonato de etileno (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = hidrógeno, a = 1), principalmente mezclas líquidas a temperatura ambiente de carbonato de propileno y carbonato de etileno también son particularmente preferidas.

Por componente d2) se entienden aquellos compuestos que tienen dos grupos capaces de participar en reacciones nucleofílicas como, por ejemplo, grupos de ácido sulfónico, grupos hidroxilo, grupos mercapto o grupos amino primarios o secundarios.

35 Ejemplos de compuestos d2) adecuados pueden tener:

al menos dos grupos hidroxilo nucleofílicos por molécula,

al menos dos grupos mercapto nucleofílicos por molécula,

al menos dos grupos amino nucleofílicos, primarios o secundarios, por molécula, por ejemplo dos o tres grupos amino nucleofílicos, primarios o secundarios, por molécula,

5 al menos un grupo hidroxilo nucleofílico o grupo mercapto y al menos un grupo amino nucleofílico, primario o secundario, por molécula o

al menos un grupo hidroxilo nucleofílico y al menos un grupo mercapto nucleofílico por molécula,

al menos un grupo hidroxilo nucleofílico o grupo amino primario o secundario y un grupo de ácido sulfónico por molécula.

Ácido sulfúrico no es un compuesto d2) en el sentido de la presente invención.

10 Ejemplos de grupos hidroxilo nucleofílicos son grupos OH de alcoholes primarios y secundarios y principalmente grupos OH fenólicos. Ejemplos de grupos mercapto nucleofílicos son grupos SH, alifáticos o aromáticos.

Ejemplos de grupos amino nucleofílicos son grupos  $-NHR^3$ , alifáticos o aromáticos, en cuyo caso  $R^3$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_4$ , tal como se define previamente, y CN, o el grupo  $NH_2$  de, por ejemplo, ácido amidosulfónico.

15 Grupos OH y grupos NH que son componentes de grupos aminal, grupos semiaminal o grupos hidrato de cetonas o aldehídos, no son grupos hidroxilo nucleofílicos en el sentido de la presente invención. Los grupos OH y los grupos NH que son componentes de grupos de ácido carboxílico o de grupos de carboxamida no son grupos hidroxilo o grupos amino, nucleofílicos, en el sentido de la presente invención.

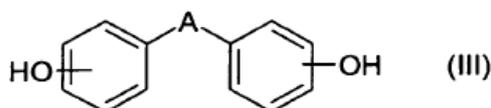
Ejemplos preferidos de compuestos d2) son

20 i) Ureas, no sustituidas o N,N'-mono- o -bisustituidas con alquilo de  $C_1-C_4$ , biureta, principalmente urea no sustituida,

ii) Compuestos heterocíclicos con al menos dos grupos  $NH_2$  por molécula, por ejemplo adenina y principalmente melamina,

iii) Benzoguanamina, diciandiamida, guanidina,

iv) Compuestos de la fórmula general (III)



25 en los que A significa un grupo bivalente, por ejemplo  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-SO_2-$ , preferible 4,4'-dihidroxibifenilo, 2,4'-dihidroxidifenilsulfona, particularmente preferible 4,4'-dihidroxidifenilsulfona, mezclas de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona y 2,4'-dihidroxidifenilsulfona, por ejemplo en una proporción de peso de 8 : 1 a 8 : 1,5, así como bisfenol A.

30 Otros ejemplos preferidos de compuesto d2) son ácido 4-hidroxifenilsulfónico y ácido amidosulfónico.

Compuestos d2) particularmente preferidos se seleccionan de melamina, biureta, dicianamida, ácido amidosulfónico y 4,4'-dihidroxidifenilsulfona.

35 En una modalidad de la presente invención se emplean mezclas en las que se preparan al menos un producto de condensación de la invención y/o al menos un curtiente sintético con un valor  $M_w \leq 3000$  g/mol usando al menos un compuesto que contiene al menos un grupo hidroxilo o está sustituido con un grupo de este tipo. Esto se logra preferentemente porque

el componente a5) contiene al menos un compuesto que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo y/o

el componente b1) contiene al menos un compuesto que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo y/o

el componente c3) está presente y/o

el componente d2) contiene al menos un compuesto con al menos un grupo hidroxilo como grupo nucleofílico.

5 En otra modalidad preferida de la presente invención se emplean mezclas en las que el otro curtiente está desprovisto de formaldehído, preferentemente un curtiente sintético sin formaldehído. Esto se logra preferentemente empleando un producto de condensación (C) o producto de condensación (D) en la mezcla.

Es objeto de la presente invención, además, el uso de los productos de condensación de la invención, opcionalmente en el marco de una mezcla como la descrita previamente, como medicamento.

10 Los productos de condensación de la invención son adecuados principalmente como agente antiviral, es decir como medicamento contra virus, también denominado como virustático o agente virucida. Preferentemente son adecuados como agente antiviral contra el virus papiloma humano, especialmente el tipo 16, 18, 6 y 11, retrovirus endógenos, principalmente tipo HERV (retrovirus endógeno humano), virus de herpes, principalmente HSV-1, virus HCMV (citomegalovirus humano) o virus de VIH.

15 Además, son adecuados los productos de condensación de la invención preferentemente como agente antiviral contra coronavirus (por ejemplo coronavirus asociado a SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)), flavivirus (por ejemplo, virus de Nilo occidental (WNV)), togavirus (por ejemplo virus de chikungunya) o paramoxivirus (por ejemplo sarampión, virus sincitial respiratorio (RSV)).

20 Además son adecuados los productos de condensación según la invención para la inhibición de serín proteasas. Serín proteasas comprenden la elastasa leucocitaria humana (HLE; también denominada elastasa de neutrófilos humana (HNE)), proteinasa 3 y catepsina G. Las serín proteasas son preferentemente HLE o la proteinasa 3, principalmente HLE.

25 Preferentemente son adecuados los productos de condensación de la invención (para producir un medicamento) para la prevención y/o el tratamiento de verrugas genitales, cáncer cervical, eczemas alérgicas o no alérgicas, principalmente neurodermatitis (eczema endógena), heridas, prurito, patologías inflamatorias, patologías autoinmunitarias, principalmente artritis, reumatismo, de carcinomas melanomatosos, inflamaciones de la piel, herpes, principalmente herpes labialis y herpes simplex, varicela, herpes zóster, influenza o sida (VIH).

30 Además, son adecuados los productos de condensación de la invención para la prevención y/o tratamiento de patologías pulmonares, perfusión de miocardio, daños isquémicos del cerebro, peritonitis, choque séptico o vasculitis sistémica. Las patologías pulmonares son preferentemente enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC). Preferentemente, el producto de condensación de la invención se administra en el caso de las enfermedades pulmonares en forma de un aerosol. La vasculitis sistémica es preferentemente la granulomatosis de Wegener.

Además son adecuados los productos de condensación de la invención para la prevención y/o tratamiento de penfigoide buloso, Psoriasis vulgaris, la potencia alérgica de alérgicos tipo I, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma alérgica, bronquial o psoriasis.

35 En una modalidad de la presente invención los medicamentos son medicamentos para tratamiento local de eczemas alérgicas o alérgicas, heridas o prurito. Preferentemente, en esta modalidad, se trata la neurodermatitis (eczema endógena).

40 En una modalidad especial de la presente invención los medicamentos son medicamentos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel en las que mediante la actividad enzimática, por ejemplo, de la elastasa leucocitaria humana, se llegan a formar vesículas, pústulas y la llamada espongiosis en la epidermis. Los medicamentos se aplican preferiblemente en las partes externas

45 En una modalidad preferida de la presente invención los medicamentos son medicamentos contra virus, preferentemente retrovirus, por ejemplo virus de ARN (virus de ácido ribonucleico) y virus de ADN (virus de ácido desoxirribonucleico) y principalmente virus de herpes, por ejemplo virus que generan herpes simplex (virus de HS), o también son virus que generan varicela e influenza. También es de anotar que los compuestos activos de la invención pueden emplearse tanto contra virus hidrofílicos como también, de modo igualmente efectivo, contra virus lipofílicos/hidrófugos.

50 En otra modalidad de la presente invención, los medicamentos son medicamentos contra virus de VIH (virus de inmunodeficiencia humana). El virus de VIH es conocido porque causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

En otra modalidad preferida de la presente invención los medicamentos son medicamentos contra virus papiloma humano así como los retrovirus endógenos (tipo HERV). Los virus papiloma humano son principalmente del tipo 16, 18, 6 y 11. A este respecto son adecuados los productos de condensación de la invención principalmente para medicación externa de verrugas genitales y cáncer cervical. En relación con el tratamiento de virus HERV (principalmente HERV-K) son adecuados los productos de condensación de la invención para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (artritis) así como preventivamente contra carcinomas melanómicos.

En las modalidades anteriores el término tratamiento también comprende la prevención, la terapia o la curación de las enfermedades mencionadas.

Los productos de condensación de la invención pueden administrarse a animales y personas, preferiblemente a mamíferos y a personas, particularmente preferible a personas. Los productos de condensación de la invención pueden administrarse solos como medicamentos, en mezclas entre sí o mezclas con otros medicamentos o en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto también es objeto de la invención el uso de los productos de condensación de la invención para preparar uno o varios medicamentos para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes o como agente antiviral, composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad efectiva de al menos un producto de condensación de la invención así como el uso de estas composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades previamente mencionadas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad efectiva de al menos un producto de condensación de la invención así como un vehículo fisiológicamente compatible. En tal caso, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en diversa formas de administración, principalmente en forma de una píldora, una tableta, una tableta de disolución oral, un granulado, cápsula, cápsula de gelatina dura o blanda, solución acuosa, solución alcohólica, solución oleosa, jarabe, emulsión, suspensión, supositorio, pastilla, solución para inyección o infusión, ungüento, tintura, crema, loción, polvo, pulverización, de un sistema terapéutico transdérmico, pulverización nasal, aerosol, mezcla de aerosol, microcápsula, implante, barra, parche o gel. La composición farmacéutica de la invención también puede ser un componente de productos para el cuidado de la salud (Health-Care) como cremas de protección solar, espráis nasales, pastas dentales, parches, toallas (húmedas), lociones para limpiar o champús.

Dependiendo de la forma de administración usada, los productos de condensación de la invención se procesan con vehículos fisiológicamente compatibles, los cuales son conocidos como tales por el especialista, para procesarse en las composiciones farmacéuticas de la invención. El vehículo debe ser tolerable en el sentido de que debe ser compatible con los otros componentes de la composición y no es dañino para la salud del paciente (fisiológicamente tolerable). El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos y se formula preferiblemente con los compuestos como una dosis individual, por ejemplo como una tableta que puede contener desde 0,05 a 95 % en peso del principio activo (producto de condensación de la invención). Otras sustancias activas farmacéuticamente también pueden estar presentes. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse según uno de los métodos farmacéuticos conocidos que consiste esencialmente en que los componentes se mezclan con vehículos farmacéuticamente compatibles y/o con otros excipientes como materiales de carga, aglutinantes, lubricantes, humectantes, estabilizantes, etc.

Composiciones farmacéuticas preferidas en el contexto de la presente invención se listan a continuación.

En una modalidad de la presente invención, los ungüentos, cremas, cremas grasosas, geles, lociones o polvos de la invención pueden contener respectivamente en el rango de 0,1 a 5 % en peso, preferible 0,2 a 3 % en peso de los productos de condensación de la invención, respecto del respectivo ungüento, crema, crema grasosa, loción o el respectivo gel o polvo.

En una modalidad de la presente invención, los polvos o concentrados de la invención pueden contener en el rango de 1 a 75 % en peso, preferible 10 a 65 % en peso de producto de condensación de la invención, respecto del respectivo polvo o concentrado.

Cremas según la invención son usualmente emulsiones aceite en agua, ungüentos según la invención son usualmente emulsiones agua en aceite. Ungüentos y cremas según la invención contienen, además de agua preferentemente purificada, uno o varios componentes oleosos y preferentemente una o varias sustancias tensioactivas, por ejemplo uno o varios emulsionantes o coloides de protección. Además, los ungüentos y cremas de la invención, tal como otras formas de administración de los productos de condensación de la invención, también pueden contener agentes de conservación como, por ejemplo, ácido sórbico.

Componentes oleosos adecuados son ceras naturales y sintéticas, aceites naturales y sintéticos como, por ejemplo, aceite de nuez, aceite de pez, aceite de olivas y polímeros como, por ejemplo, ácido poliacrílico, polidimetilsiloxano y polimetilfenilsiloxano.

Sustancias tensioactivas adecuadas son, por ejemplo, compuestos de la fórmula general (IV)



En cuyo caso las variables son como se definen a continuación:

n significa un número entero en el rango de 0 a 20, preferible un número par en el rango de 2 a 16 y

5 X representa grupos bivalentes que tienen al menos un átomo distinto de carbono e hidrógeno, preferible nitrógeno y particularmente preferible oxígeno, principalmente -O- y -COO-,

R<sup>3</sup> se selecciona de

hidrógeno,

10 Grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, ter.-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, sec.-pentilo, neo-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, iso-amilo, n-hexilo, iso-hexilo, sec.-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, n-nonilo, n-decilo; particularmente preferible alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y ter.-butilo,

-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-H, donde m es un número entero en el rango de 1 a 100, preferible hasta 25,

CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, donde X y n pueden ser respectivamente diferentes o preferentemente iguales.

15 Además, los ungüentos y cremas de la invención, tal como otras formas de administración de la invención de los productos de condensación de la invención, también pueden contener solventes orgánicos como, por ejemplo, propilenglicol y glicerina.

Ejemplos preferidos de sustancias tensioactivas son, por ejemplo, tetradecanoato de isopropilo, alcohol cetílico, ácido palmítico, ácido esteárico, éter polioxietilen-2-estearílico, α-n-dodecil-ω-hidroxipolioxietileno con 10 unidades de óxido de etileno en promedio, 2-fenoxietanol, éter polioxietilen-21-estearílico.

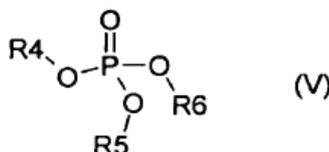
20 Cremas grasosas de la invención son usualmente emulsiones de agua en aceite y contienen, además de agua preferentemente purificada, uno o varios componentes oleosos y preferentemente una o varias sustancias tensioactivas, por ejemplo uno o varios emulsionantes o coloides de protección.

Componentes oleosos adecuados son, además de los componentes oleosos arriba descritos, grasas naturales y sintéticas como, por ejemplo, glicéridos de ácido graso poliinsaturados etilénicamente.

25 Además, las cremas grasosas de la invención pueden contener una o varias de las siguientes sustancias: metil-4-hidroxibenzoato, propil-4-hidroxibenzoato, solución acuosa de sorbitol, tris[n-dodecilpoli(oxoetilen)-4]fosfato, alcohol cetilsteárico, laurato de hexilo, vitamina-F-éster de glicerol, Dimeticona 350, lactato de calcio-pentahidrato.

Los geles de la invención pueden contener, por ejemplo, ácido poliacrílico, hidróxido de sodio y butilhidroxianisol, por ejemplo 4-metoxi-2-ter.-butilfenol, 4-metoxi-3-ter.-butilfenol y mezclas de ambos compuestos ya mencionados.

30 Las lociones de la invención pueden contener, por ejemplo, al menos uno de las siguientes sustancias: glicerina, óxido de cinc, talco, lecitina, dióxido de silicio altamente dispersado, isopropanol, metil(4-hidroxibenzoato), carragenano, sal de sodio y ésteres de ácido fosfórico de la fórmula general (V)



35 En la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes y seleccionarse de alquilo de n-C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>, principalmente alquilo de n-C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> y H-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, en cuyo caso m es tal como se definió arriba.

Los polvos de la invención pueden contener, por ejemplo: lactato de calcio-pentahidrato, talco, almidón de maíz, 2-n-octil-1-dodecanol, dióxido de silicio.

Los polvos de la invención para preparar soluciones de consumo pueden contener, por ejemplo, lactato de calcio 5 H<sub>2</sub>O y sulfato de sodio (como material de vehículo).

Los concentrados de la invención para preparar las soluciones de consumo pueden contener, por ejemplo: sal de sodio del 2-hidrosulfato de dodecilpoli(oxietileno), sulfato de sodio como material de vehículo.

5 En lugar de investigar ungüentos, cremas, cremas grasosas, geles, lociones, polvos, o concentrados en su efectividad, puede investigarse la efectividad de los productos de condensación de la invención, opcionalmente como solución madre. Los métodos adecuados de investigación son investigaciones de la inhibición de enzimas seleccionadas, por ejemplo elastasa leucocitaria humana la plasmina proteasa. Además es posible investigar en qué medida se inhibe la replicación de los virus concernidos. Tales métodos de investigación se describen más exactamente en el texto a continuación (estudios farmacológicos).

10 Otros objeto de la presente invención es el uso de un producto de condensación de la invención para desinfección, como agente desinfectante o componente de un agente desinfectante. Principalmente, los productos de condensación de la invención encuentran su uso en el sector de los hospitales, principalmente las unidades de cuidado intensivo de los hospitales, en los inodoros, cuartos de baño, hogares, en la producción d alimentos o en establos o jaulas de animales, principalmente de aves, cerdos y reses.

15 Los productos de condensación de la invención se distinguen al usarse como agentes desinfectantes porque tienen un efecto amplio sorprendentemente bueno frente a hongos, bacterias y virus, así como una toxicidad muy baja frente a los productos o mezclas usuales que se usan como desinfectantes según el estado de la técnica. Además, no son volátiles ni irritantes de las mucosas y pueden prepararse fácilmente tanto como líquidos o también como suspensión de polvo capaz de esparcirse. Principalmente son adecuados los productos de condensación de la invención para aplicarse en establos o jaulas de animales, preferentemente sobre la paja.

Otro objeto de la presente invención también es, de esta manera, un agente desinfectante que contiene al menos un producto de condensación de la invención.

20 Los agentes desinfectantes de la invención son concebidos de este modo no solo para administrarse como medicamentos, sino que son adecuados para desinfectar, por ejemplo, los objetos previamente listados. En los desinfectantes de la invención está contenido al menos un producto de condensación de la invención en las concentraciones usuales. Otros componentes que están contenidos en los desinfectantes de la invención son conocidos por el especialista. Tales componentes pueden variar dependiendo del campo de aplicación y lo mismo aplica para la concentración del producto de condensación de la invención.

30 Otro objeto de la presente invención es el uso de los productos de condensación de la invención como curtiente o como auxiliar de curtido. Preferentemente, los productos de condensación de la invención son adecuados para curtir cueros y/o pieles. El especialista conoce procesos para curtir (procesos de curtiembre) como tales, por ejemplo de EP-A 0 301 406.

La presente invención se ilustrará en los ejemplos siguientes.

### 35 Ejemplos

#### *Datos generales*

ppm se refiere siempre a partes por peso siempre que no se indique algo diferente. Las determinaciones de peso molecular se realizan mediante cromatografía de permeación en gel (GPC):

40 Fase estacionaria: gel de poli-(2-hidroximeth-acrilato) reticulado con dimetacrilato de etilenglicol, disponible comercialmente como HEMA BIO de la empresa PSS, Maguncia, Alemania. Eluente: mezcla de 30 % en peso de tetrahidrofurano (THF),

10 % en peso de acrilonitrilo, 60 % en peso de solución 1-molar de NaNO<sub>3</sub>

Estándar interno: 0,001 % en peso de benzofenona, respecto del eluente

Flujo: 1,5 ml/min

45 Concentración: 1 % en peso en el eluente con estándar interno

Detección: UV/Vis-espectrométricamente a 254 nm

Calibración con estándar de poliestireno de la empresa PSS.

$M_n$ : peso molecular promedio en número en [g/mol]

$M_w$ : peso molecular promedio en peso en [g/mol]

### 1. Ejemplos de síntesis de mezclas de reacción

#### 5 Ejemplo 1

Reactantes (productos de partida):

a) Fenol,

b) ácido sulfúrico concentrado,

c) Urea

10 d) Formaldehído

e) ácido 1-naftalincarboxílico

Procedimiento:

15 47,1 g de fenol se cargan inicialmente en un aparato para revolver y durante 25 minutos se mezclan con 57,1 g de ácido sulfúrico concentrado (96 % en peso). Aquí hay que prestar atención a que la temperatura no sobrepase 105 °C. A continuación la mezcla de reacción se revuelve por 2 horas a 100 hasta 105°C. La mezcla de reacción se diluye luego con 7,9 g de agua. Se dosifican 64,6 g de solución acuosa de urea (50 % en peso), en cuyo caso la temperatura se incrementa a 95°C; a continuación se enfría a 75°C. Por un lapso de tiempo de 90 minutos se agregaron 94,6 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso), en cuyo caso se presta atención a que la temperatura no sobrepase 75°C. A continuación se neutralizó parcialmente con 17,3 g de lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso), y se agregan 6,9 g de agua. A una temperatura de 50 a 55°C se adicionan 57,2 g de ácido 1-naftalincarboxílico y 0,6 g de un formador de complejo a base de etilendiamina - ácido tetraacético. La mezcla de reacción sigue revolviéndose luego por 30 minutos a 55°C, antes de que se dosifiquen 26,3 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso) durante 15 a 20 minutos a 55 a 60°C. Se adicionan 74,4 g de lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso) y 46,2 g de agua. Después de evaporar las fracciones volátiles se obtienen 152,5 g de producto de condensación 1 como sólido de color blanco.

20

25

El análisis de la mezcla de reacción 1 mediante HPLC arrojó los siguientes valores:

Fenol: < 0,1 % en peso;

ácido 4-fenolsulfónico: 9,2 % en peso;

formaldehído libre: < 20 ppm;

30  $M_n$  2390 g/mol,  $M_w$  35630 g/mol, determinados por GPC.

#### Ejemplo 2

Reactantes:

a) Fenol,

b) ácido sulfúrico concentrado,

35 c) urea,

d) formaldehído,

e) ácido 1-naftalincarboxílico

**Procedimiento:**

47,1 g de fenol se cargan inicialmente en un aparato para revolver y durante 25 minutos se mezclan con 57,1 g de ácido sulfúrico concentrado (96 % en peso). Aquí hay que prestar atención a que la temperatura no sobrepase 105 °C. A continuación la mezcla de reacción se revuelve por 2 horas a 100 hasta 105°C. La mezcla de reacción se diluye luego con 8 g de agua. Se dosifican 64,6 g de solución acuosa de urea (50 % en peso), en cuyo caso la temperatura se incrementa a 95°C; a continuación se enfría a 75°C. Por un lapso de tiempo de 90 minutos se agregan 141,9 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso), en cuyo caso se presta atención a que la temperatura no sobrepase 75°C. A continuación se neutraliza parcialmente con 17,3 g de lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso), y se agregan 10 g de agua. A una temperatura de 50 a 55°C se adicionan 57,2 g de ácido 1-naftalincarboxílico y 0,6 g de un formador de complejo a base de etilendiamina-ácido tetraacético. La mezcla de reacción sigue revolviéndose luego por 30 minutos a 55°C, antes de que se dosifiquen 26,3 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso) durante 15 a 20 minutos a 55 a 60°C. Se adiciona lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso) y 100 g de agua hasta un valor de pH de 7,2. Después de evaporar las fracciones volátiles se obtiene el producto de condensación 2.

**15 Ejemplo comparativo 3****Reactantes:**

- a) ácido 1-naftalincarboxílico,
- b) urea,
- c) formaldehído,

**20 Procedimiento:**

47,7 g de ácido 1-naftalincarboxílico, en un aparato para revolver se disuelven en 250 g de agua y 22,5 g de lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso). Se presta atención a que el valor de pH de esta solución acuosa no sobrepase 9. Se dosifican 64,6 g de solución acuosa de urea (50 % en peso) a 70°C, en cuyo caso la temperatura se incrementa a 95°C; a continuación se enfría a 75°C. Por un lapso de tiempo de 90 minutos se agregan 94,6 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso), en cuyo caso se presta atención a que la temperatura no sobrepase 75°C. A una temperatura de 50 a 55°C se adicionan 57,2 g de ácido 1-naftalincarboxílico y 0,6 g de un formador de complejo a base de etilendiamina – ácido tetraacético. La mezcla de reacción sigue revolviéndose luego por 30 minutos a 55°C, antes de dosificar 26,3 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso) durante 15 a 20 minutos a 8°C. Se adicionan 26,5 g de lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso). Después de evaporar las fracciones volátiles se obtienen 158,2 g de producto de condensación 3 como polvo con color blanco.

**Ejemplo comparativo 4****Reactantes:**

- a) fenol,
- b) ácido sulfúrico concentrado,
- 35 c) urea,
- d) formaldehído,
- d) ácido naftalinsulfónico

**Procedimiento:**

47,1 g de fenol se cargan inicialmente en un aparato para revolver y durante 25 minutos se mezclan con 57,1 g de ácido sulfúrico concentrado (96 % en peso). Aquí hay que prestar atención a que la temperatura no sobrepase 105 °C. A continuación se revuelve la mezcla de reacción por 2 horas a 100 hasta 105°C. La mezcla de reacción se diluye luego con 7,9 g de agua. Se dosifican 64,6 g de solución acuosa de urea (50 % en peso), en cuyo caso la temperatura se incrementa 95°C; a continuación se enfría a 75°C. Por un lapso de tiempo de 90 minutos se agregan 94,6 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso), en cuyo caso se presta atención a que la temperatura no sobrepase 75°C. A una temperatura de 50 a 55°C se adicionan 69,3 g de ácido naftalinsulfónico y 0,6 g de un formador de complejo a base de etilendiamina - ácido tetraacético. La mezcla de reacción sigue revolviéndose luego

por 30 minutos a 55°C, antes de dosificar 26,3 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso) durante 15 a 20 minutos a 55 hasta 60°C. Lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso) se adiciona hasta un valor de pH de 7,2. Después de evaporar las fracciones volátiles se obtiene el producto de condensación 4.

#### Ejemplo comparativo 5

5 Reactantes:

- a) fenol,
- b) ácido sulfúrico concentrado,
- c) formaldehído,
- d) ácido 1-naftalincarboxílico

10 Procedimiento:

47,1 g de fenol se cargan inicialmente en un aparato para revolver y durante 25 minutos se mezclan con 57,1 g de ácido sulfúrico concentrado (96 % en peso). Aquí hay que prestar atención a que la temperatura no sobrepase 105 °C. A continuación la mezcla de reacción se revuelve por 2 horas a 100 hasta 105°C. La mezcla de reacción se diluye luego con 7,9 g de agua. Por un lapso de tiempo de 90 minutos a 75°C se agregan 94,6 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso), en cuyo caso se presta atención a que la temperatura no sobrepase 75°C. A una temperatura de 50 a 55°C se adicionan 57,2 g de ácido 1-naftalincarboxílico y 0,6 g de un formador de complejo a base de etilendiamina – ácido tetraacético. La mezcla de reacción sigue revolviéndose luego por 30 minutos a 55°C, antes de dosificar 26,3 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso) durante 15 a 20 minutos a 55 hasta 60°C. Lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso) se adiciona hasta un valor de pH de 7,2. Después de evaporar las fracciones volátiles se obtiene el producto de condensación 5.

#### Ejemplo comparativo 6

Reactantes:

- a) fenol,
- b) ácido sulfúrico concentrado,
- 25 c) urea
- d) formaldehído

Procedimiento:

20,4 g de fenol se cargan inicialmente en un aparato para revolver y durante 25 minutos se mezclan con 24,7 g de ácido sulfúrico concentrado (96 % en peso). Aquí hay que prestar atención a que la temperatura no sobrepase 105 °C. A continuación se revuelve la mezcla de reacción por 2 horas a 100 105°C. La mezcla de reacción se diluye luego con 3,4 g de agua. Se dosifican 28,1 g de solución acuosa de urea (50 % en peso) en cuyo caso la temperatura sube a 95°C; a continuación se enfría a 75°C. Por un lapso de tiempo de 90 minutos se agregan 41,0 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso), en cuyo caso se presta atención a que la temperatura no sobrepase 75°C. A continuación se neutraliza parcialmente con 7,5 g de lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso), y se agregan 3 g de agua. A una temperatura de 50 a 55°C se adicionan 13,6 g de fenol y 0,3 g de un formador de complejo a base de etilendiamina - ácido tetraacético. La mezcla de reacción sigue revolviéndose luego por 30 minutos a 55°C, antes de dosificar 11,4 g de solución acuosa de formaldehído (30 % en peso) durante 15 a 20 minutos a 55 hasta 60°C. Se adicionan 32,2 g de lejía acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso) y 20 g de agua. El ajuste final del valor de pH a pH 7,0 - 7,4 se efectúa adicionando 8,2 g de ácido sulfúrico (50 % en peso). Después de evaporar las fracciones volátiles se obtienen 200 g de mezcla de reacción 6 como sólido incoloro.

El análisis del producto de condensación 6 arroja os siguientes calores:

Fenol mediante HPLC: < 0,1 % en peso;

ácido 4-fenolsulfónico mediante HPLC: 7,8 % en peso;

formaldehído libre: < 20 ppm;

## 2. Estudios farmacológicos

Métodos para determinar la actividad antiviral

5 En el estudio se determina si un producto de condensación tiene actividad antiviral contra diversos virus y cuál cantidad de sustancia antiviral se necesita para producir una reducción de 50% de la replicación de virus.

La dilución de consumo de virus se determina por medio de una titulación de punto final del aislado de virus cultivado. En esta titulación se determina la cantidad de virus en la que el 50% de las mezclas de la dilución de virus se ha infectado o no se ha infectado (= dosis infecciosa 50% = TCID<sub>50</sub>/ml).

10 De la sustancia a ensayarse se prepara una serie de dilución que aumenta en un factor de dos. Después se adiciona una cantidad definida de virus.

15 La mezcla de sustancia / virus se adiciona a la monocapa de células adecuadas. Después de un tiempo de incubación dependiente del virus se efectúa una evaluación del cambio citopatogénico inducido por el virus (CPE). Para determinar los resultados se procede a tinturar mediante anticuerpos contra el virus empleado. En tal caso se efectúa una estimación porcentual del CPE en comparación con el control de virus que se establece como el 100%. Al tinturar se realiza una evaluación fotométrica. Mediante regresión lineal usando un programa de ordenador se calcula la concentración a la que se produce una reducción de 50 % de la replicación del virus de aislados de paciente ("IC<sub>50</sub>"). La concentración de producto de condensación que reduce la viabilidad celular en un 50% se llama "TC<sub>50</sub>" (= toxic concentration o concentración tóxica). TC<sub>50</sub> indica los efectos tóxicos de la mezcla de reacción.

20 La proporción TC<sub>50</sub> / IC<sub>50</sub> (llamado índice terapéutico "TI") indica la actividad específica de un productos de condensación contra un virus dado.

Titulación de punto final del virus

Preparación y distribución de las suspensiones de células

### 1. General

25 • De una botella de cultivo celular Vero (75 cm<sup>2</sup>, cerca de 9x10<sup>6</sup> células) con capa celular confluyente pueden producirse cerca de 100ml de suspensión de células.

• por placa de microtitulación se necesitan 5 ml de suspensión celular t

### 2. Preparación de suspensiones celulares

• el cultivo celular se tripsiniza, homogeneiza y se transfiere a medio de crecimiento

### 3. Distribución de la suspensión celular

30 • preparar 50 µl de suspensión celular por agujero

• almacenar las placas hasta su uso posterior en la incubadora

Titulación de los virus

• preparación de una serie de dilución de 1:10

35 • pipetear respectivamente 50 µl de dilución por agujero en carga por 8 veces en una placa preparada con una suspensión celular

• dependiendo del virus incubar la placa en la incubadora por algunos días

• después del tiempo de incubación evaluar las placas al microscopio para CPE

Preparación de ensayo para determinar la actividad antiviral

## ES 2 412 681 T3

- Por virus a estudiarse tiene que prepararse una placa de 96 cavidades con células apropiadas
- Etiquetado de las placas.

- a 1. Serie CC (control celular)
- a 2. Serie CV (control de virus)

- 5
- a 3. - 10. Series de concentraciones de sustancia

Virus al borde y fecha

Realización de ensayos

preparar una serie de dilución 1:2 con la sustancia a ensayar

- En la serie 1 de la placa adicionar 100 µl de medio a las células (sin dilución de sustancia ni de virus)
- 10
- En la serie 2 pipetear 50 µl de medio (sin dilución de sustancias)

- Distribuir la dilución de sustancia de las series 3-12 en la carga de 8 veces sobre la placa

Realizar el pipeteado a las placas rápidamente, ya que de otra forma las células se secan

- producir una cantidad suficiente de suspensión de virus para, por lo general, MOI 0,01
  - pipetear 50 µl suspensión de virus desde la serie 2
- 15
- incubar la placa a 37°C en la incubadora de CO<sub>2</sub> por 2 días

Evaluación del ensayo

- Después del final del tiempo de incubación evaluar la placa bajo el microscopio para CPE. El control de virus corresponde aquí al 100 %. En comparación con el control de virus, la extensión de la destrucción celular se indica como porcentaje para todas las diluciones de sustancia. Después de la evaluación visual puede seguir el tinturado.
- 20
- Tinturado con anticuerpos específicos del virus

bajo el gabinete de seguridad estéril, succionar el sobrenadante de las placas de microtitulación

- Fijación de las células con acetona/metanol
  - succionar líquido
  - dilución de los anticuerpos específicos del virus con solución bloqueadora (blocking). Por cavidad se emplean 50 µl. La concentración óptima para el anticuerpo se determina para cada nueva carga por medio de titulación. Incubación 1h a 37°C
- 25

- lavar 3x con búfer de lavado

- Anti-IgG-anticuerpos biotinilados se diluyen en el búfer de lavado y se pipetean en cada cavidad de a 50 µl. La concentración óptima para el anticuerpo se determina para cada nueva carga por medio de titulación.

- 30
- Incubación 1h 37°C

- lavar 3x

- el conjugado estreptavidina/peroxidasa se diluye en el búfer de lavado y se emplean 50 µl por cavidad. La concentración óptima del conjugado se determina para cada nueva carga.

- Incubación por 30 min a 37°C

## ES 2 412 681 T3

- lavar 3x
- pipetear en cada cavidad 50 µl de solución de sustrato
- al utilizar un sustrato soluble, pipetear 2 series que contienen 50 µl en una placa separada (= valor de blanco de sustrato)

- 5
- Incubación 10 min a temperatura ambiente
  - para detener en el caso de sustrato soluble 100 ml de ácido sulfúrico de 1 N
  - evaluación fotométrica a una longitud de onda de 450 nm y una longitud de onda de referencia de 630 nm
  - la evaluación debe realizarse dentro de una hora después del final del ensayo

Criterios para liberación analítica de los resultados

- 10
- el control celular debe mostrar una capa celular confluyente, morfológicamente discreta
  - el control de virus se establece como 100% de CPE
  - al calcular el valor de  $IC_{50}$  "r" no puede ser menor a 0,90

Evaluación y documentación

Evaluación visual

- 15
- al evaluar visualmente, se hace una lectura de la magnitud del CPE y del tinte en comparación con el control de virus y se protocoliza como valor %
  - en tal caso el CC tiene que tener una capa celular confluyente
  - fundamentalmente se examinan todas las cavidades

Evaluación fotométrica

- 20
- al evaluar fotométricamente se calcula respectivamente un valor promedio de todas las determinaciones 8 veces
  - el valor promedio de los valores de blanco de sustrato se sustrae de todos los valores promedios calculados
  - el valor OD del CV corresponde a 100%
  - Los valores % de las diluciones de sustancia empleadas se calculan mediante regla de tres

Cálculo del valor  $IC_{50}$

- 25
- determinar el respectivo valor promedio de los 8 valores individuales de los controles o de las determinación de sustancia
  - sustraer el valor de blanco de sustrato de todos los valores
  - en la determinación antiviral, el valor del CV corresponde a 100%
  - para los valores individuales de las determinación de sustancia calcular el valor % con base al respectivo control
- 30
- emplear los valores % determinados en el programa de ordenador Calcsyn para Windows (empresa Biosoft) y calcular el valor de  $IC_{50}$ .

Control de calidad

A cada carga se introduce una sustancia con actividad antiviral conocida frente al virus de prueba. A cada carga se introduce un control de células y de virus.

### Ejemplos de actividad antiviral de productos de condensación

#### Producto de condensación del ejemplo 1

5

Virus	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	TC <sub>50</sub> (µg/ml)	TI
Virus Herpes simplex 1 (HSV-1)	1,7	1670	982
Virus Herpes simplex 2 (HSV-2)	0,9	1670	1856
HCMV	0,3	1670	5567
Virus de inmunodeficiencia humana Tipo 1 (HIV-1)	0,7	305	436

#### Producto de condensación del ejemplo 2

Virus	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	TC <sub>50</sub> (µg/ml)	TI
Virus Herpes simplex 1 (HSV-1)	0,89	872	980
Virus Herpes simplex 2 (HSV-2)	0,77	872	1132
HCMV	0,33	872	2642

#### Producto de condensación del ejemplo comparativo 3

Virus	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	TC <sub>50</sub> (µg/ml)	TI
Virus Herpes simplex 1 (HSV-1)	2500	500	0,2
Virus Herpes simplex 2 (HSV-2)	1500	500	0,3

10

#### Producto de condensación del ejemplo comparativo 4

Virus	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	TC <sub>50</sub> (µg/ml)	TI
Virus Herpes simplex 1 (HSV-1)	1,34	885	660
Virus Herpes simplex 2 (HSV-2)	0,87	885	1017
HCMV	0,42	885	2107

#### Producto de condensación del ejemplo comparativo 5

Virus	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	TC <sub>50</sub> (µg/ml)	TI
Virus Herpes simplex 1 (HSV-1)	2,85	632	220
Virus Herpes simplex 2 (HSV-2)	2,40	632	263
HCMV	1,88	632	336

#### 15 Producto de condensación del ejemplo comparativo 6

Virus	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	TC <sub>50</sub> (µg/ml)	TI
Virus Herpes simplex 1 (HSV-1)	10,4	99,2	9,5
HCMV	1,59	99,2	62,39
Virus de inmunodeficiencia humana Tipo 1 (HIV-1)	10,8	405	37,7

20

La comparación del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 6 muestra que los productos de condensación de la invención tienen un valor IC<sub>50</sub> disminuido y un valor TC<sub>50</sub> ostensiblemente más alto y de esta manera también un índice TI ostensiblemente mejorado para el virus HSV-1 que los productos de condensación conocidos del estado de la técnica. El producto de condensación 3 de la invención muestra un valor TC<sub>50</sub> ostensiblemente más alto para el virus HSV-1 que el ejemplo comparativo 6 en el que no hay un componente a1) comprendido como material de

partida (reactante) del producto de condensación. Los productos de condensación de la invención muestran de este modo una eficacia farmacéutica mejorada.

Inhibición de la enzima elastasa leucocitaria humana (HLE)

5 Para detectar un cambio en la actividad de la enzima, se incuba HLE junto con el sustrato sintético N-metoxisuccinil-Ala-Ala-Pro-Val-pNitro-anilida (AAPV). La conversión de AAPV se determina en tal caso de modo fotométrico a 405 nm. A la mezcla se adicionan los productos de condensación de los ejemplos en diferentes concentraciones. Se muestra una inhibición, dependiente de la dosis, de la actividad de HLE de los productos de condensación del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 6. En tal caso, la concentración efectiva semi-máxima ( $EC_{50}$ ) para el ejemplo 1 es de 0,3 mg/ml, para el ejemplo comparativo 6 la  $EC_{50}$  es de 0,4 mg/ml.

10 Efecto de los productos de condensación en un modelo animal de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

15 Para estudiar el efecto del ejemplo 1 en un modelo para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se dividieron hámsteres machos Gold sirios (peso promedio  $125g \pm 6g$ ) en dos grupos (grupo de medicamento activo y grupo de control) cada uno de a 10 hámsteres. Los animales de ambos grupos se anestesiaron por medio de ketamina (95 mg/kg) y xilaxina (17 mg/kg) administrada por vía intraperitoneal y a continuación se intubaron endotraquealmente. El grupo de medicamento activo recibe 250  $\mu$ l de una solución (0,5  $\mu$ g/ml) del ejemplo 1 por vía endotraqueal al sistema bronquial, al grupo de control se administran 250  $\mu$ l de solución de cloruro de sodio isotónica. Después de 30 minutos para cada grupo se efectúa una segunda instilación con 100 ml de elastasa leucocitaria humana (HLE, 500 mg/ml en solución estéril de NaCl al 0,9%). Después de 4 horas (6 animales por grupo) o después de 24 horas (4 animales por grupo) después de la última instilación se matan los animales (fenobarbital 70 mg/kg por vía intraperitoneal). Para los animales muertos 4 horas después de la instilación se efectúa un BAL (lavado bronco-alveolar, BAL por broncho-alveolar lavage). Para el BAL se usan 2,5 ml de solución de NaCl al 0,9% (en total 3 veces) y a continuación la concentración de hemoglobina se determina espectrofotométricamente en el instilado. Este valor se usa como medida para el daño de los pulmones por hemorragia debido a HLE.

Efecto de aerosoles de los productos de condensación en un modelo animal de la EPOC (I)

30 Hámsteres machos gold sirios (peso promedio  $105g \pm 8g$ ) se dividen en dos grupos (grupo de medicamento activo y grupo de control) cada uno de a 6 hámsteres. Los animales de ambos grupos primero se anestesian vía intraperitoneal (ketamina 95 mg/kg, y xilaxina 17 mg/kg) y a continuación se intuban endotraquealmente por medio de laringoscopia directa. Ambos grupos reciben 100 ml de HLE (500 mg/ml en solución estéril de NaCl al 0,9%) mediante instilación. A continuación los animales se tratan en jaulas separadas con un tratamiento continuo con un aerosol del ejemplo 1 (5 mg/ml) (grupo de medicamento activo) o solución de cloruro de sodio isotónica (grupo de control) en el aire de respiración (humedad del aire 60%) por 24 horas. Después de este tratamiento se matan los animales (fenobarbital 70 mg/kg vía intraperitoneal) y se realiza un BAL (lavado bronco-alveolar). Para el BAL, 2,5 ml de solución de NaCl al 0,9% se instila repetidamente (en total 3 veces) y a continuación se determina de modo espectrofotométrico la concentración de hemoglobina en el instilado. El valor obtenido de esta manera se utiliza como medida para el daño de los pulmones (hemorragia) por la serín proteasa.

Efecto de aerosoles de los productos de condensación en el caso de un modelo animal de la EPOC (II)

40 Hámsteres machos gold sirios (peso promedio  $115g \pm 10g$ ) se usan para estos ensayos. Los animales primero se anestesian por vía intraperitoneal (ketamina 95 mg/kg, xilaxina 17 mg/kg) y a continuación se intuban por vía endotraqueal. Todos los animales reciben por instilación 100 ml de elastasa leucocitaria humana (500 mg/ml en solución estéril de NaCl al 0,9%) por vía endotraqueal. A continuación se colocan respectivamente 4 animales en jaulas separadas (de a 2 hámsteres por jaula) y se someten a un tratamiento continuo con un aerosol del ejemplo 1 (concentración de los productos de condensación del ejemplo 1 es de 5 mg/ml) o agua aerosol en el aire de respirar (humedad del aire 60%) por 4 horas. Después de este tratamiento se matan todos los animales (fenobarbital 70 mg/kg vía intraperitoneal) y se realiza un BAL (lavado bronco-alveolar). Para el BAL se instilan 2,5 ml de solución de NaCl al 0,9% repetidamente (en total 3 veces) y a continuación se determina por espectrofotometría la concentración de hemoglobina en el instilado. Este valor se usa como medida para el daño de los pulmones (hemorragia) por la HLE.

50 Efecto de los productos de condensación en un modelo para los daños de reperfusión del miocardio

El daño por reperfusión se provoca en conejos de Nueva Zelanda blancos, machos por una hipoperfusión del tejido de miocardio como resultado de ligar una arteria coronaria (Bidouard JP et al., Eur J Pharmacol. 2003;461:49-52). Mediante torocotomía se ocluye una rama lateral de la arteria coronaria izquierda ligando por 30 minutos y a continuación se reabre para lograr una reperfusión por 120 minutos. Antes de retirar el corazón, se introduce tinta de

color a la aorta ascendente. Para investigar el efecto del ejemplo 1 en los daños por reperfusión los animales se dividen en 3 grupos de a 3 animales en cada uno. Cada grupo recibe 15 minutos antes (grupo 1) o 25 minutos después (grupo 2) de la reapertura de la arteria coronaria un tratamiento intravenoso con el ejemplo 1 (5 mg/ml en solución isotónica, un tercer grupo (grupo de control) es tratado solo con una solución isotónica de cloruro de sodio.

- 5 Después de matar los animales se retiran los corazones, se fijan con formalina y se incrustan en parafina. Por medio de las secciones correspondientes, se examina el corazón para la distribución de la tinta. Adicionalmente, los granulocitos neutrofílicos que contienen la enzima HLE se representan por medio de tinción alfa-naftol-cloroacetata-esterasa en corte histológico.

Inhibición del daño isquémico en el cerebro por los productos de condensación

- 10 El efecto del ejemplo 1 sobre el daño isquémico cerebral se estudia en un modelo animal. Ratas adultas Long-Evans obtienen una isquemia cerebral cerrando ambas arterias carótidas por una hora, seguido de una reperfusión de 24 horas después de reabrir los vasos. La evaluación del grado de daño se efectúa por medio de síntomas neurovegetativos (actividad espontánea, caminado coordinado, estiramiento hacia adelante y trepado). El daño al tejido cerebral también es estudiado histológicamente. En dos grupos experimentales de a 3 ratas cada uno los animales son infundidos o bien con el ejemplo 1 (5 µg/ml en solución isotónica de cloruro de sodio) (grupo de medicamento activo) o con solución isotónica de cloruro de sodio solamente (grupo de control) 15 minutos antes de iniciar la isquemia e inmediatamente antes de la reperfusión subsiguiente.

Efecto de los productos de condensación en caso de penfigoide bulloso

- 20 En pacientes con penfigoide bulloso se toma líquido de ampolla y se usa para un modelo ex vivo (Verraes et al., J Invest Dermatol. 2001;117:1091-6). A continuación el antígeno BP180 recombinante, marcado radiactivamente, el antígeno diana en esta patología se adiciona a continuación al líquido de ampolla y se determina la degradación por medio de auto radiografía después de electroforesis en gel. Para la inhibición de la actividad de elastasa en el líquido de ampolla se adiciona o bien ejemplo 1 (5 mg/ml) o el inhibidor de elastasa clorometilcetona. Para comparar sirve un control no tratado.

- 25 Efecto de los productos de condensación en caso de Psoriasis vulgaris

La psoriasis se caracteriza mediante detección de granulocitos neutrofílicos en las capas superiores de la piel. Puede detectarse una alta actividad de HLE en la piel lesionada (Wiedow et al., J Invest Dermatol. 1992;99:306-9).

- 30 Para determinar el efecto del ejemplo 1 en Psoriasis vulgaris se realiza un experimento semi-lateral. Para este fin, se usa ejemplo 1 en una concentración de 50 µg/mg en crema de base DAC. Se incluyen pacientes que tienen lesiones comparables en los dos codos, la evaluación es en términos del índice de severidad de psoriasis local (LPSI, por "local psoriasis severity index") (Henneicke-von Zepelin et al., Br J Dermatol. 1993;129:713-7). Los pacientes son instruidos para aplicar los contenidos de los tubos marcados "derecho" e "izquierdo" 2 veces al día a las lesiones correspondientes. Un tubo contiene la crema que contiene el ejemplo 1, el otro la crema de base DAC sin adición. La distribución se efectúa de modo aleatorio. El LPSI se determina una vez cada 2 semanas.

- 35 Efecto de los productos de condensación en caso de peritonitis y choque séptico

- 40 En un modelo animal para la peritonitis infecciosa se estudia el efecto del ejemplo 1 para aplicación en una diálisis peritoneal (Welten et al., Nephrol Dial Transplant. 2004;19:831-9.). con este fin, a ratas machos Wistar se les pone un catéter para diálisis peritoneal que se usa para inducir una peritonitis y para posteriormente realizar diálisis peritoneal. Una peritonitis purulenta se produce por infusión de una suspensión de *S. aureus* ATCC 25923 (1 x 10<sup>9</sup> c.f.u en 0.5 ml). Después de 4 horas se realiza un lavado peritoneal, o bien con solución isotónica de cloruro de sodio, o bien con una solución isotónica de cloruro de sodio que contienen 5 µg/ml del ejemplo 1. Después de la muerte de los animales, pero a más tardar después de 24 horas, la colonización bacteriana y también la reacción inflamatoria en el perineo se estudia histológicamente.

Efecto de los productos de condensación en la potencia alérgica de alérgicos tipo 1

- 45 Un extracto del ácaro del polvo casero *Dermatofagoides pteronissinus* (*D. pter*) es tratado con el ejemplo 1 (concentración final 50 µg/ml). A continuación el extracto *D. pter*/ejemplo 1 se estudia en un ensayo de pinchazo en pacientes que han reaccionado positivamente al fluido de ensayo convencional con *D. pter*. El control usado fue una vez más la solución de ensayo no tratada, solución de histamina al 0,1%, solución de histamina tratada con ejemplo 1 y también solución isotónica de cloruro de sodio.

Efecto de un palo de algodón recubierto con productos de condensación en síntomas nocturnos de pacientes con sensibilización tipo 1 detectada a los ácaros de polvo casero (*D. pteronissinus*)

5 Los colchones representan una fuente significativa de alergias a los ácaros de polvo casero del tipo inmediato (alergia tipo 1). Los pacientes afectados tienen ataques nocturnos de estornudos, ojos lagrimosos y catarro. Para la prevención frecuentemente se usan cubiertas de colchones impermeables a los alérgicos.

10 En un experimento, un tejido de algodón impermeable se provee con un recubrimiento que contiene el ejemplo 1. Respectivamente 10 pacientes con sensibilización tipo 1 detectada frente a *D. Pter* (ensayo de pinchazo; detección de IgE específico, al menos CAP clase 3) son incluidos en el estudio. Ellos reciben aleatoriamente cubiertas de colchones recubiertas con el ejemplo 1 o cubiertas no tratadas. El efecto se documenta por medio de una bitácora diaria de pacientes estandarizada. En tal caso se registra la frecuencia con que se despiertan de noche, el número de los estornudos y mediante escalas análogas la severidad del catarro y del síntoma de ojos lagrimosos.

Efecto del pulverizador que contiene producto de condensación en pacientes con rinitis alérgica

15 En un experimento en pacientes con rinitis alérgica detectada frente al polen de pasto se utiliza, o bien un pulverizador nasal que contiene 50 µg/ml de ejemplo 1, o bien solución isotónica de cloruro de sodio. A cada uno de 5 pacientes por grupo se prescribe el uso de pulverizaciones 6 veces/día.

Efecto de gotas oftálmicas que contienen producto de condensación en pacientes con conjuntivitis alérgica

En un experimento en pacientes con conjuntivitis alérgica detectada se usan, o bien gotas oftálmicas que contienen 5 µg/ml de ejemplo 1, o bien una solución isotónica de cloruro de sodio. A cada uno de 5 pacientes por grupo se prescribe el uso de gotas 6 veces/día.

20 Efecto de aerosol que contiene producto de condensación en caso de asma bronquial alérgica

25 En un modelo animal en ratas noruegas pardas de 10 semanas de edad se verifica el efecto del ejemplo 1 (Roumestan et al., *Resp Res* 8:35-46, 2007). Mediante inyecciones repetidas intraperitoneales de ovalbumina se logra una sensibilización de los animales. Los animales se transfieren luego a una jaula climatizada y se tratan constantemente con un aerosol de solución isotónica de cloruro de sodio o solución de ejemplo 1 durante 6 días. A continuación de esto se dispara un asma por un aerosol que contiene ovalbumina. Para la medición de la efectividad se determina el cambio de la resistencia de las vías respiratorias mediante pletismografía barométrica en los animales vivos después de 24 h.

Aplicación de infusiones de producto de condensación en caso de vasculitis sistémica en el ejemplo de la granulomatosis de Wegener.

30 En el caso de la granulomatosis de Wegener se llega a una activación de granulocitos neutrofílicos que de esta manera tiene un significado importante para la patogénesis. La actividad de la enfermedad puede determinarse determinando niveles de anticuerpos citoplasmáticos 3-anti-neutrofílicos de proteinasa (PR3-ANCA).

35 En un estudio abierto con pacientes con *M. Wegener*, se estudió el efecto de una infusión de ejemplo 1 una vez al día por una semana en adición a la terapia sistémica individual para 5 pacientes. La determinación del PR3-ANCA en el suero antes y después de una semana después de la última infusión que contiene el ejemplo 1 sirve como parámetro de control. Cinco pacientes que solo recibieron su terapia individual sin más infusiones sirven como comparación.

## REIVINDICACIONES

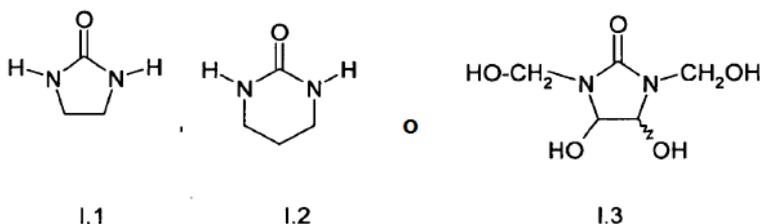
1. Producto de condensación que puede obtenerse mediante reacción de

a1) ácido 1-naftalincarboxílico o una sal del mismo,

a2) al menos un aldehído seleccionado de formaldehído, acetaldehído y propionaldehído

5 a3) ácido sulfúrico concentrado

a4) al menos un derivado de urea seleccionado de urea, melamina,



y

a5) opcionalmente fenol o una sal fisiológicamente compatible del mismo.

10 2. Producto de condensación según la reivindicación 1, **caracterizado porque** está presente el componente a5).

3. Producto de condensación según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el producto de condensación está presente como mezcla con al menos un curtiente, principalmente un curtiente sintético o vegetal.

4. Producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso como medicamento.

15 5. Uso de un producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de verrugas genitales, cáncer cervical, eczemas alérgicos o no alérgicos, principalmente neurodermatitis (eczema endógena), heridas, prurito, penfigoide buloso, psoriasis vulgaris; la potencia alérgica de alérgicos tipo 1, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma bronquial alérgica, psoriasis, patologías inflamatorias, patologías autoinmunitarias, principalmente artritis, reumatismo, carcinomas melanómicos, inflamaciones de la piel, herpes, principalmente herpes labialis o herpes simplex, sarampión, sida, patologías pulmonares, reperfusión de miocardio, daños isquémicos del cerebro, choque séptico, peritonitis, choque séptico o vasculitis sistémica.

20 6. Uso de un producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar un medicamento que es un agente antiviral, preferentemente contra virus papiloma humano, especialmente el tipo 16, 18, 6 y 11, retrovirus endógenos, principalmente el tipo HERV, virus de herpes, virus HCMV, virus VIH, virus corona, flavivirus, togavirus o paramoxivirus.

25 7. Uso de un producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3 para inhibir serín proteasas, principalmente la elastasa leucocitaria humana (HLE) o la proteinasa 3.

8. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo fisiológicamente compatible.

30 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica se presenta en forma de una píldora, tableta, tableta de disolución oral, granulado, cápsula, cápsula de gelatina dura o blanda, solución acuosa, solución alcohólica, solución oleosa, jarabe, emulsión, suspensión, supositorio, pastilla, solución para inyección o infusión, ungüento, tintura, crema, loción, polvo, pulverización, un sistema terapéutico transdérmico, pulverización nasal, aerosol, mezcla de aerosol, microcápsula, implante, barra, parche o gel o que la composición farmacéutica es componente de productos de cuidado de la salud (Health Care) tales como cremas de protección solar, espráis nasales, enjuagues bucales, pastas dentales, parches, toallas (húmedas), lociones de lavado o champús.

35

10. Uso de un producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3 para desinfección, como agente desinfectantes o componente de un agente desinfectante.

5 11. Uso según la reivindicación 10 en el sector de hospitales, principalmente unidades de cuidado intensivo de hospitales, inodoros, cuartos de baño, casas, la producción de alimentos o en establos o jaulas de animales, principalmente de aves, cerdos o reses.

12. Agente de desinfección que contiene al menos un producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3.

10 13. Método para preparar un producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** los componentes individuales a1), a2), a3) y a4) así como opcionalmente a5) reaccionan entre sí en una o varias etapas.

14. Uso de un producto de condensación según una de las reivindicaciones 1 a 3 como curtiente.