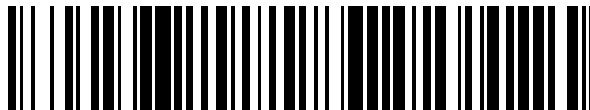


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 095**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2006 E 06735282 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1853251**

54 Título: **Boronoptalidas sustituidas con halógeno para el tratamiento de infecciones**

30 Prioridad:

16.02.2005 US 654060 P

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

18.07.2013

73 Titular/es:

**ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1020 EAST MEADOW CIRCLE
PALO ALTO, CA 94303, US**

72 Inventor/es:

**BAKER, STEPHEN, J.;
AKAMA, TSUTOMU;
BELLINGER-KAWAHARA, CAROLYN;
HERNANDEZ, VINCENT, S.;
HOLD, KARIN, M.;
LEYDEN, JAMES, J.;
MAPLES, KIRK, R.;
PLATTNER, JACOB, J.;
SANDERS, VIRGINIA;
ZHANG, YONG-KANG y
FIELDSON, GREGORY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 414 095 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

Boronoptalidas sustituidas con halógeno para el tratamiento de infecciones.

Antecedentes de la invención

5 Las infecciones de las uñas y pezuñas, conocidas como infecciones ungulares y/o periungulares, plantean serios problemas en dermatología. Estas infecciones ungulares o periungulares pueden ser provocadas por fuentes tales como hongos, virus, levaduras, bacterias y parásitos. La onicomycosis es un ejemplo de estas infecciones ungulares y/o periungulares serias y es provocada por al menos un hongo. El tratamiento común para las infecciones ungulares y/o periungulares se clasifica generalmente en tres categorías: la administración sistémica de medicamentos; la eliminación quirúrgica de la totalidad o una parte de la uña o pezuña, seguida por tratamiento
10 tópico del tejido expuesto; o la aplicación tópica de cremas, lociones, geles o soluciones convencionales, incluyendo frecuentemente el uso de vendajes para mantener a estas formas de dosificación en su lugar sobre la uña o pezuña. La totalidad de estos métodos tienen desventajas principales. La siguiente descripción está dirigida particularmente a las desventajas asociadas con el tratamiento común de las infecciones antifúngicas ungulares y/o periungulares.

15 La administración sistémica (oral) a largo plazo de un agente antifúngico para el tratamiento de la onicomycosis se requiere frecuentemente que produzca un efecto terapéutico en el lecho de la uña. Por ejemplo, el tratamiento oral con el compuesto antifúngico ketoconazol requiere típicamente la administración de 200 a 400 mg/día durante 6 meses antes de que se consiga cualquier beneficio terapéutico significativo. Tal terapia sistémica de dosis elevada, a largo plazo, puede tener efectos adversos significativos. Por ejemplo, se ha descrito que el ketoconazol tiene efectos tóxicos en el hígado y reduce los niveles de testosterona en la sangre debido a los efectos adversos sobre
20 los testículos. El cumplimiento por el paciente es un problema con las terapias a largo plazo, especialmente las que implican efectos adversos serios. Además, este tipo de terapia oral a largo plazo es inconveniente en el tratamiento de caballos u otros rumiantes afectados con las infecciones fúngicas de las pezuñas. En consecuencia, los riesgos asociados con los tratamientos parenterales generan elementos disuasivos significativos contra su uso y un incumplimiento considerable por el paciente.

25 La eliminación quirúrgica de la totalidad o una parte de la uña seguida por el tratamiento tópico, tiene también varias desventajas. El dolor y las molestias asociados con la cirugía y el aspecto cosmético indeseable de la uña o el lecho de la uña representan problemas significativos, particularmente para las pacientes del sexo femenino o los que son más sensibles al aspecto físico. En general, este tipo de tratamiento no es realista para los rumiantes, tales como los caballos.

30 La terapia tópica también tiene problemas significativos. Las formas de dosificación tópica, tales como cremas, lociones, geles, etc., no pueden mantener el fármaco en contacto íntimo con la zona infectada durante períodos de tiempo terapéuticamente eficaces. Se han usado vendajes para mantener en su lugar reservorios del fármaco, en un intento de mejorar la absorción del agente farmacéutico. Sin embargo, los vendajes son gruesos, incómodos, molestos y generalmente conducen a un mal cumplimiento por el paciente.

35 También se han desarrollado soluciones antifúngicas tópicas que forman películas hidrófilas e hidrófobas. Estas formas de dosificación proporcionan un contacto mejorado entre el fármaco y la uña, pero las películas no son oclusivas. Las formulaciones tópicas para el tratamiento de la infección fúngica ha intentado ampliamente suministrar el fármaco al sitio diana (un lecho de uña infectado) por difusión a través de la uña.

40 La uña es más semejante al cabello que la capa córnea con respecto a la composición química y la permeabilidad. El nitrógeno es el componente principal de la uña que atestigua la naturaleza proteínica de la uña. El contenido de lípidos totales de la uña madura es 0,1-1,0 %, mientras que los lípidos de la capa córnea son aproximadamente 10% p/p. La uña es 100-200 veces más gruesa que la capa córnea y tiene una capacidad y afinidad muy elevadas para la fijación y retención de los fármacos antifúngicos. En consecuencia, poco, en el mejor de los casos, del fármaco, penetra a través de la uña para alcanzar el sitio diana. A causa de estas razones, la terapia tópica para las
45 infecciones fúngicas generalmente ha sido ineficaz.

Los compuestos conocidos como mejoradores de la penetración o permeación, son bien conocidos en la técnica para producir un aumento de la permeabilidad de la piel u otras membranas del cuerpo a un agente farmacológicamente activo. La permeabilidad aumentada permite un aumento de la velocidad a la cual el fármaco permea a través de la piel y entra en la corriente sanguínea. Los mejoradores de la penetración han sido útiles para
50 superar la impermeabilidad de los agentes farmacéuticos a través de la piel. Sin embargo, la capa córnea delgada de la piel, la cual tiene un espesor de aproximadamente 10 a 15 células y está formada de manera natural por las células que migran hacia la superficie de la piel desde la capa basal, ha sido más fácil de penetrar que las uñas. Además, los mejoradores conocidos de la penetración no han demostrado ser útiles en facilitar la migración del fármaco a través del tejido de la uña.

55 Se ha demostrado que las composiciones antimicrobianas para controlar las infecciones fúngicas y bacterianas, que comprenden un quelato metálico de 8-hidroxiquinolina y un ácido alquilbenceno-sulfónico, son eficaces debido a la capacidad aumentada del grupo oleófilo para penetrar las capas lipoides de las microcélulas. Sin embargo, los compuestos no aumentan eficazmente la capacidad para transportar el antifúngico farmacéuticamente activo a

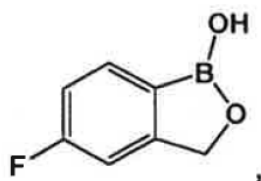
través de la capa cornificada o capa córnea de la piel. Veáanse las patentes de EE.UU. N.º. 4.602.011, de West et al., del 22 de julio de 1986 y 4.766.113, de West et al., del 23 de agosto de 1988.

- 5 La solicitud de patente US-A-5880188 describe oxaboroles, incluyendo benzoxaboroles, y su uso como biocidas. Los compuestos descritos incluyen 5-fluorobenzoxaborol y 5-clorobenzoxaborol, y la solicitud de patente enseña que se obtuvieron efectos particularmente útiles con 6-cloro-, 5-fluoro- o 5-bromo-benzoxaborol, y algunos de sus ésteres, en materiales plásticos y películas de pintura.

Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de compuestos que puedan penetrar eficazmente en la uña. También existe la necesidad en la técnica de compuestos que puedan tratar eficazmente las infecciones ungulares o periungulares. Esta y otras necesidades son resueltas por la presente invención.

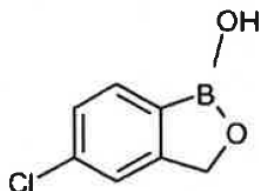
10 **Sumario de la invención**

En un primer aspecto, la invención proporciona un producto para uso como medicamento, seleccionado de un compuesto que tiene la estructura:



- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un disolvente inerte adecuado.

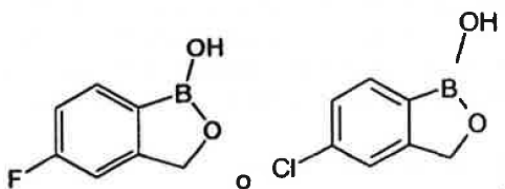
En un segundo aspecto, se proporciona un producto para uso como medicamento seleccionado de un compuesto que tiene la estructura:



- 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un disolvente inerte adecuado.

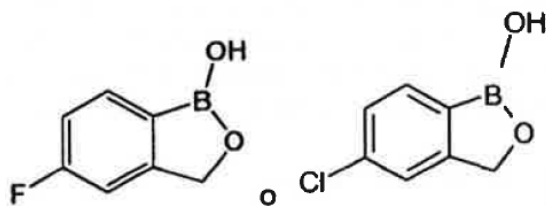
Un aspecto adicional reside en una formulación para uso farmacéutico, que comprende:

- (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 25 (b) un compuesto que tiene una estructura:



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un disolvente inerte adecuado.

También se incluye en la invención el uso en el campo cosmético de un compuesto que tiene la estructura:

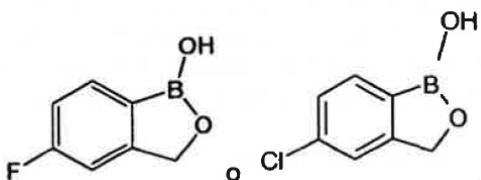


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un disolvente inerte adecuado;

- 5 con la condición de que el uso no sea un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia.

La invención también proporciona una formulación en gel para uso tópico, que comprende:

- (a) un compuesto de fórmula:



- 10 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un disolvente inerte adecuado; y (b) un vehículo en fase de gel.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una tabla de los datos de la concentración inhibidora mínima (CIM) de los compuestos C1 y C10 contra varios hongos.

- 15 La Figura 2A muestra la concentración inhibidora mínima (CIM) para C10, ciclopirox, terbinafina, fluconazol e itraconazol (fármacos comparativos) contra 19 cepas de ensayo de hongos.

La Figura 2B muestra la concentración fungicida mínima (CFM) para C10, ciclopirox, terbinafina e itraconazol (fármacos comparativos) contra 2 cepas de ensayo de hongos).

- 20 La Figura 3 muestra una comparación de **C10** normalizado y el equivalente de ciclopirox en cada parte de muestras de placas de uñas después de un tratamiento de 14 días.

La Figura 4 muestra una comparación de **C10** y el equivalente de ciclopirox en muestras del lecho que soportan una bola de algodón después de un tratamiento de 14 días.

La Figura 5 muestra los resultados de un placebo para **C10** (propilenglicol y acetato de etilo 50:50) aplicado por día durante cinco días. Se observó el crecimiento de una alfombra completa del organismo *T. rubrum*.

- 25 La Figura 6 muestra los resultados de una parte alícuota de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ de una solución al 10 % p/v de **C10** aplicada por día durante cinco días. Se observaron zonas de inhibición (en el orden de las células mostradas en la Figura) de 100%, 67%, 46%, 57%, 38% y 71% para el crecimiento de *T. rubrum*. La flecha verde indica la medición de la zona de inhibición.

- 30 La Figura 7 muestra los resultados de una parte alícuota de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ de una solución al 10 % p/v de **C10** aplicada por día durante cinco días. Se observaron zonas de inhibición (en el orden de las células mostradas en la Figura) de 74%, 86%, 100%, 82%, 100% y 84% para el crecimiento de *T. rubrum*.

La Figura 8 muestra los resultados de una parte alícuota de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ de ciclopirox al 8% p/p en una laca comercial aplicada por día durante cinco días. No se observaron zonas de inhibición; hubo un crecimiento de alfombra completa de *T. rubrum*.

- 35 La Figura 9 muestra los resultados de una parte alícuota de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ de amorolfina al 5 % p/v en una laca comercial aplicada por día durante cinco días. No se observaron zonas de inhibición; hubo un crecimiento de alfombra completa de *T. rubrum*.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones y abreviaturas

Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria tienen generalmente su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

5 “Compuesto de la descripción” y los términos relacionados, tal como se usan en la presente memoria, se refieren a los compuestos descritos en la presente memoria, a sales farmacéuticamente aceptables y a profármacos de estos compuestos.

CIM, o concentración inhibitoria mínima, es el punto en donde el compuesto detiene más del 90% del crecimiento celular con relación a un control no tratado.

10 El término “poli” como se utiliza en la presente memoria, significa al menos 2. Por ejemplo, un ión metálico polivalente es un ión metálico que tiene una valencia de al menos 2.

“Resto” se refiere al radical de una molécula que está unido a otro resto.

15 Por cantidad “eficaz” de un fármaco, formulación o agente de permeación, se entiende una cantidad suficiente de un agente activo para proporcionar el efecto local o sistémico deseado. Una cantidad “tópicamente eficaz”, “cosméticamente eficaz”, “farmacéuticamente eficaz” o “terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de fármaco necesaria para conseguir el resultado terapéutico deseado.

“Tópicamente eficaz” se refiere a un material que, cuando se aplica a la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas, produce un resultado farmacológico deseado ya sea localmente en el lugar de aplicación o sistémicamente como resultado del pase transdérmico de un ingrediente activo del material.

20 “Cosméticamente eficaz” se refiere a un material, que cuando es aplicado a la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas, produce un resultado cosmético deseado localmente en el lugar de la aplicación de un ingrediente activo del material.

25 El término “sales farmacéuticamente aceptables” se entiende que incluye sales de los compuestos de la invención que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto los compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien sea sola o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen la sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar.

30 Las formas precursoras de los compuestos son generadas preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando los compuestos precursores de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

35 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas cristalina o amorfa, múltiples. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén incluidas en el alcance de la presente invención.

40 Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de los isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden marcar radiactivamente con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radiactivas o no, están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

45 El término “portador farmacéuticamente aceptable” o “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier formulación o medio transportador que proporcione el suministro apropiado de una cantidad eficaz de un agente activo como se definió en la presente memoria, que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que sea suficientemente no tóxico para el animal hospedante o paciente. Los portadores representativos incluyen agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de crema, bases de loción, bases de pomadas y similares. Estas bases incluyen agentes de puesta en suspensión, agentes espesantes, mejoradores de la penetración y similares. Su formulación es bien conocida por los expertos en la técnica de cosméticos y productos farmacéuticos y tópicos. Información adicional referente a portadores se puede encontrar en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005) que se incorpora en la presente memoria como referencia.

50 “Portador tópico farmacéuticamente aceptable” y los términos equivalentes, se refieren a los portadores farmacéuticamente aceptables como los descritos anteriormente en la presente memoria, adecuados para aplicación

tópica. Un vehículo líquido o de crema, inactivo, capaz de poner en suspensión o disolver el(los) agente(s) activo(s) y que tiene las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio cuando se aplica a piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas, es un ejemplo de un portador tópico farmacéuticamente aceptable. Este término se propone específicamente para que abarque los materiales portadores aprobados para uso también en cosméticos tópicos.

- 5 El término “aditivo farmacéuticamente aceptable” se refiere a conservantes, antioxidantes, fragancias, emulsionantes, tintes y excipientes conocidos o utilizados en el campo de la formulación de fármacos y que no interfieren indebidamente con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que es suficientemente no tóxico para el paciente o animal hospedante. Los aditivos para las formulaciones tópicas son bien conocidos en la técnica, y se pueden añadir a la composición tópica, siempre y cuando sean farmacéuticamente aceptables y no perjudiciales para las células epiteliales o su función. Además, dichos aditivos no deben provocar el deterioro de la estabilidad de la composición. Por ejemplo, las cargas inertes, agentes anti-irritantes, agentes de pegajosidad, excipientes, fragancias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, agentes tensioactivos, emolientes, agentes colorantes, conservantes, agentes tampones, otros mejoradores de la permeación y otros componentes convencionales de formulaciones de suministro tópicos o transdérmicas, son como se conocen en la técnica.

Los términos “mejora”, “mejora de la penetración” o “mejora de la permeación” se refieren a un aumento de la permeabilidad de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas para un fármaco, de modo que aumenten la velocidad a la cual se permea el fármaco a través de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas. La permeación mejorada efectuada por el uso de tales mejoradores se puede observar, por ejemplo, midiendo la velocidad de difusión del fármaco a través de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas del ser humano o animal, utilizando un aparato de celdas de difusión. Una celda de difusión está descrita por Merritt et al., en *Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J. of Controlled Release*, 1 (1984) pp. 161-162. El término “mejorador de la permeación” o “mejorador de la penetración” significa un agente o una mezcla de agentes, los cuales, solos o en combinación, actúan aumentando la permeabilidad de la piel, uñas, cabellos o pezuñas a un fármaco.

- 25 Se sabe convencionalmente que el término “excipientes” significa portadores, diluyentes y/o vehículos utilizados en la formulación de composiciones de fármacos eficaces para el uso deseado.

El término “administración tópica” se refiere a la aplicación de un agente farmacéutico a la superficie externa de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas, de tal modo que el agente cruce la superficie externa de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas y entre en los tejidos subyacentes. La administración tópica incluye la aplicación de la composición a la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas intactos, o a una herida abierta, rota o fragmentada de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas. La administración tópica de un agente farmacéutico puede dar como resultado una distribución limitada del agente en la piel y los tejidos circundantes o, cuando el agente es eliminado de la zona de tratamiento por la corriente sanguínea, puede dar como resultado una distribución sistémica del agente.

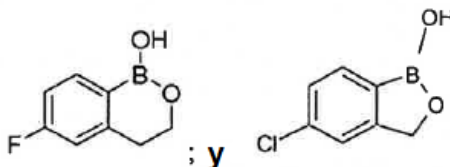
- 35 El término “suministro transdérmico” se refiere a la difusión de un agente a través de la barrera de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas que resulta de la administración tópica u otra aplicación de una composición. La capa córnea actúa como una barrera y pocos agentes farmacéuticos son capaces de atravesar la piel intacta. En contraste, la epidermis y la dermis son permeables a muchos solutos y la absorción de los fármacos ocurre por tanto más fácilmente a través de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas, que es sometida a abrasión o desprendida de otra manera de la capa córnea para exponer la epidermis. El suministro transdérmico incluye la inyección u otro suministro a través de cualquier porción de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas o de la membrana mucosa y la absorción o permeación a través de la porción restante. La absorción a través de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas intactos se puede mejorar colocando el agente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable, apropiado, antes de la aplicación a la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas. La administración tópica pasiva puede consistir en aplicar el agente activo directamente al sitio de tratamiento en combinación con emolientes o mejoradores de la penetración. Como se usa en la presente memoria, el suministro transdérmico está propuesto para que incluya el suministro por permeación a través del integumento, o una vez que se ha pasado el mismo, es decir, la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas.

II. Introducción

- 50 La presente invención proporciona compuestos de boro para los usos descritos en la presente memoria y los métodos descritos para la preparación de estas moléculas.

III. Los Compuestos

El compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado de:



Los compuestos pueden formar un hidrato con agua, solvatos con alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, y similares; aductos con compuestos amínicos, tales como amoníaco, metilamina, etilamina, y similares; aductos con ácidos, tales como ácido fórmico, ácido acético y similares; complejos con etanolamina, quinolina, aminoácidos, y similares.

Preparación de moléculas pequeñas que contienen boro

Los siguientes esquemas ilustrativos muestran métodos de preparación de moléculas que contienen boro, de la presente invención. Estos métodos no están limitados a la producción de los compuestos mostrados, sino que se pueden utilizar para preparar una variedad de moléculas, tales como los compuestos y complejos descritos en la presente memoria. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar también por métodos no ilustrados explícitamente en los esquemas de reacción, pero que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos se pueden preparar utilizando materiales disponibles fácilmente de compuestos intermedios conocidos.

En los siguientes esquemas, el símbolo X representa bromo o yodo. El símbolo Y se selecciona de H, alquilo inferior y arilalquilo. El símbolo Z representa H. El símbolo PG representa un grupo protector. Los símbolos restantes representan los átomos o restos encontrados en las posiciones correspondientes de los compuestos a los que se refiere la invención.

Estrategia de preparación nº 1

En el esquema 1, etapas 1 y 2, los compuestos 1 ó 2 se convierten en el alcohol 3. En la etapa 1, el compuesto 1 se trata con un agente reductor en un disolvente apropiado. Los agentes reductores adecuados incluyen complejos de borano, tales como borano-tetrahidrofurano, borano-dimetilsulfuro, sus combinaciones y similares. El hidruro de litio y aluminio, o el borohidruro de sodio se pueden utilizar también como agentes reductores. Los agentes reductores se pueden utilizar en cantidades que varían desde 0,5 hasta 5 equivalentes, respecto al compuesto 1 ó 2. Los disolventes adecuados incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 24 h.

En la etapa 2, el grupo carbonilo del compuesto 2 se trata con un agente reductor en un disolvente apropiado. Los agentes reductores adecuados incluyen complejos de borano, tales como de borano-tetrahidrofurano, borano-dimetilsulfuro, sus combinaciones y similares. El hidruro de litio y aluminio, o el borohidruro de sodio, se pueden utilizar también como agentes reductores. Los agentes reductores se pueden utilizar en cantidades que varían desde 0,5 hasta 5 equivalentes, respecto al compuesto 2. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol y propanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 24 h.

En la etapa 3, el grupo de hidroxilo del compuesto 3 se protege con un grupo protector que sea estable en condiciones neutras o básicas. El grupo protector se selecciona típicamente de metoximetilo, etoxietilo, tetrahidropiran-2-ilo, trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, tributilsililo, sus combinaciones y similares. En el caso del metoximetilo, el compuesto 3 se trata con 1 a 3 equivalentes de clorometil-metil-éter en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, *tert*-butóxido de potasio, aminas terciarias, tales como diisopropiletilamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, sus combinaciones y similares. Las bases se pueden utilizar en cantidades que varían desde 1 a 3 equivalentes, respecto al compuesto 3. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 0 y 40°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 48 h.

En el caso del tetrahidropiran-2-ilo, el compuesto 3 se trata con 1 a 3 equivalentes de 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de 1 a 10% en moles de un catalizador ácido. Los catalizadores ácidos adecuados incluyen ácido piridinio-*p*-toluenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, cloruro de hidrogeno, ácido sulfúrico, sus combinaciones y similares. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, benceno y acetonitrilo, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 0 y 40°C, y la reacción se completa en 1 a 48 h.

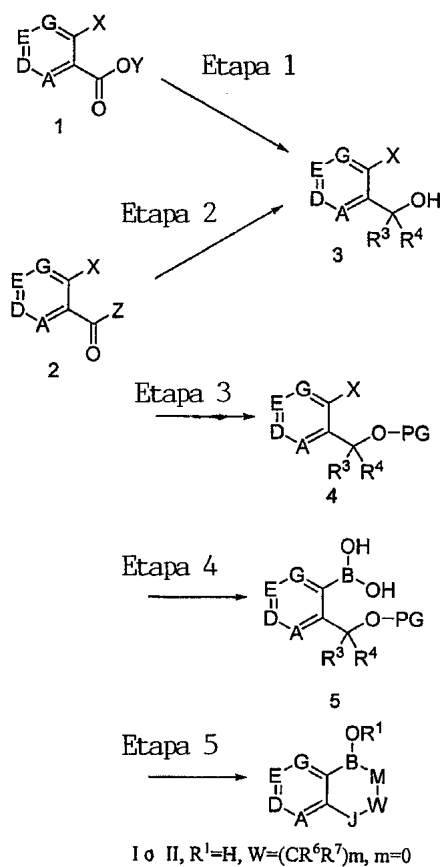
En el caso del trialquilsililo, el compuesto 3 se trata con 1 a 3 equivalentes de clortrialquilsilano en presencia de 1 a

3 equivalentes de base. Las bases adecuadas incluyen aminas terciarias, tales como imidazol, diisopropiletilamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferiblemente entre 0 y 40°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 48 h.

5 En la etapa 4, el compuesto 4 se convierte en ácido borónico (5) por medio de la reacción de intercambio de un metal por halógeno. El compuesto 4 se trata con 1 a 3 equivalentes del reactivo de alquil-metal respecto al compuesto 4, tal como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio o cloruro de isopropilmagnesio, seguido por la adición de 1 a 3 equivalentes de borato de trialquilo respecto al compuesto 4, tal como borato de trimetilo, borato de triisopropilo o borato de tributilo. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, hexanos, sus combinaciones y similares. El reactivo de alquil-metal se puede añadir también en presencia de un borato de trialquilo. La adición de butil-litio se lleva a cabo entre -100 y 0°C, preferiblemente a entre -80 y -40°C. La adición de cloruro de isopropilmagnesio se lleva a cabo entre -80 y 40°C, preferiblemente a entre -20 y 30°C. Después de la adición de borato de trialquilo, la reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente, la cual está típicamente entre 15 y 30 °C. Cuando el reactivo de alquil-metal se añade en presencia de borato de trialquilo, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente después de la adición. Los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 12 h. El compuesto 5 puede no ser aislado y se puede utilizar para la siguiente etapa sin purificación o en el mismo recipiente.

En la etapa 5, el grupo protector del compuesto 5 se elimina en condiciones ácidas para dar el compuesto de las Fórmulas (I) y (II). Los ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfónico y similares. Los ácidos se pueden utilizar en cantidades que varían desde 0,1 hasta 20 equivalentes, respecto al compuesto 5. Cuando el grupo protector es trialquilsililo, también se pueden utilizar reactivos básicos, tales como fluoruro de tetrabutilamonio. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, propanol, acetonitrilo, acetona, una de sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferiblemente entre 10 y 40°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 0,5 hasta 48 h.

Esquema 1



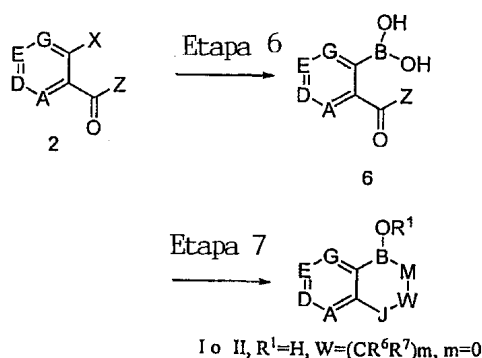
Estrategia de preparación N° 2

En el esquema 2, etapa 6, el compuesto 2 se convierte en ácido borónico (6) por medio de una reacción de copulación cruzada, catalizada por un metal de transición. El compuesto 2 se trata con 1 a 3 equivalentes de bis(pinacolato)diboro o 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un catalizador de metal de transición, con el uso de un ligando apropiado y una base cuando sea necesario. Los catalizadores de metal de transición adecuados incluyen acetato de paladio(II), acetoacetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), sus combinaciones y similares. El catalizador se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 5% en moles respecto al compuesto 2. Los ligandos adecuados incluyen trifenilfosfina, tri(*o*-tolil)fosfina, triciclohexilfosfina, sus combinaciones y similares. El ligando se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 5 equivalentes respecto al compuesto 2. Las bases adecuadas incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, fenóxido de potasio, trietilamina, sus combinaciones y similares. La base se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 5 equivalentes respecto al compuesto 2. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 20°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 50 y 150°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 72 h.

El éster de pinacol se escinde luego oxidantemente para dar el compuesto 6. El éster de pinacol se trata con peryodato de sodio, seguido por un ácido. El peryodato de sodio se puede utilizar en cantidades que varían desde 2 hasta 5 equivalentes respecto al compuesto 6. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, metanol, etanol, sus combinaciones y similares. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 0 y 50°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 72 h.

En la etapa 7, el grupo carbonilo del compuesto 6 se trata con un agente reductor en un disolvente apropiado para dar un compuesto de las Fórmulas (I) y (II). Los agentes reductores adecuados incluyen complejos de borano, tales como borano-tetrahidrofurano, borano-dimetilsulfuro, sus combinaciones y similares. El hidruro de litio y aluminio, o el borohidruro de sodio se pueden también utilizar como agentes reductores. Los agentes reductores se pueden utilizar en cantidades que varían desde 0,5 hasta 5 equivalentes, respecto al compuesto 6. Los disolventes adecuados incluyen un alcohol inferior, tal como metanol, etanol y propanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 24 h.

Esquema 2

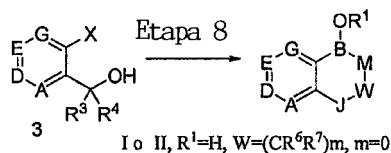


Estrategia de preparación N° 3

En el esquema 3, etapa 8, los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) se pueden preparar en una etapa a partir del compuesto 3. El compuesto 3 se mezcla con borato de trialquilo y luego se trata con el reactivo de alquil-metal. Los reactivos de alquil-metal adecuados incluyen *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio, sus combinaciones y similares. Los boratos de trialquilo adecuados incluyen borato de trimetilo, borato de triisopropilo, borato de tributilo, sus combinaciones y similares. La adición de butil-litio se lleva a cabo entre -100 y 0°C, preferiblemente entre -80 y -40°C. La mezcla de reacción se deja que se caliente hasta la temperatura ambiente después de la adición. Los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 12 h. El borato de trialquilo se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 5 equivalentes respecto al compuesto 3. El reactivo de alquil-metal se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 2 equivalentes respecto al compuesto 3. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, hexanos, sus combinaciones y similares. Los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 12 h. Alternativamente, una mezcla del compuesto 3 y borato de trialquilo se puede someter a reflujo durante 1 a 3 h y la molécula de

alcohol formada durante el intercambio del éster se puede separar por destilación antes de la adición del reactivo de alquil-metal.

Esquema 3



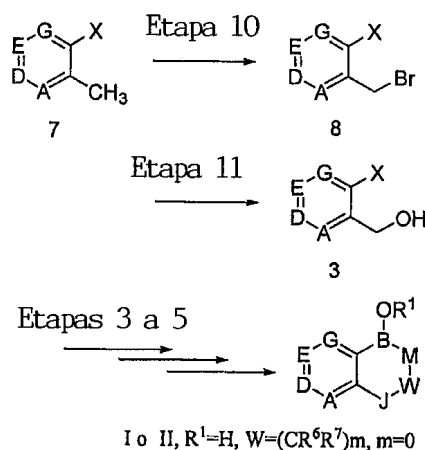
5 Estrategia de preparación N° 4

En el Esquema 4, etapa 10, el grupo metilo del compuesto 7 se broma utilizando *N*-bromosuccinimida. La *N*-bromosuccinimida se puede utilizar en cantidades que varían desde 0,9 hasta 1,2 equivalentes respecto al compuesto 7. Los disolventes adecuados incluyen tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, clorobenceno, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 20°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizando. Preferiblemente entre 50 y 150°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 12 h.

En la etapa 11, el grupo bromometileno del compuesto 8 se convierte en el alcohol bencílico 3. El compuesto 8 se trata con acetato de sodio o acetato de potasio. Estos acetatos se pueden usar en cantidades que varían desde 1 hasta 10 equivalentes respecto al compuesto 8. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 20°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 50 y 100°C; los tiempos de compleción varían desde 1 hasta 12 h. El acetato resultante se hidroliza al compuesto 3 en condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, sus combinaciones y similares. La base se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 5 equivalentes respecto al compuesto 8. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 20°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 50 y 100°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 12 h. Alternativamente, el compuesto 8 se puede convertir directamente en el compuesto 3 en condiciones similares a las antes citadas.

25 Las etapas 3 a 5 convierten el compuesto 3 en un compuesto de las Fórmulas (I) y (II).

Esquema 4



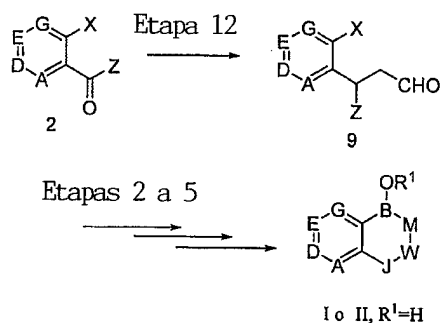
Estrategia de preparación N° 5

En el esquema 5, etapa 12, el compuesto 2 se trata con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio o bromuro de (metoximetil)trifenilfosfonio en presencia de una base seguido por hidrólisis ácida para dar el compuesto 9. Las bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, *tert*-butóxido de potasio, diisopropilamido de litio, butil-litio, hexametildisilazano de litio, sus combinaciones y similares. La sal de (metoximetil)trifenilfosfonio se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 5 equivalentes respecto al compuesto 2. La base se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 5 equivalentes respecto al compuesto 2. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter, tolueno, hexano, *N,N*-dimetilformamida, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado;

preferiblemente entre 0 y 30°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 12 h. El enoléter formado se hidroliza en condiciones ácidas. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similar. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 20°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 50 y 100°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 12 h.

Las etapas 2 a 5 convierten el compuesto 9 en un compuesto de las Fórmulas (I) y (II).

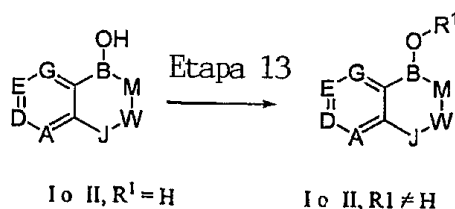
Esquema 5



10 Estrategia de preparación N° 6

En el esquema 6, el compuesto (I), en donde R¹ es H, se convierte en el compuesto (I), en donde R¹ es alquilo, mezclándolo con el alcohol correspondiente, R¹OH. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, sus combinaciones y similares. El alcohol (R¹OH) se puede utilizar también como disolvente. Las temperaturas de reacción varían desde 20°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 50 °C y 100°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 12 h.

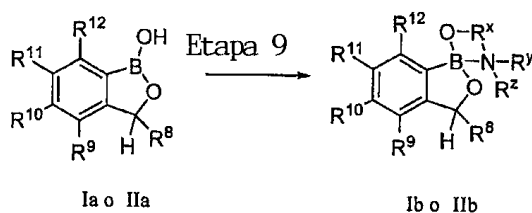
Esquema 6



20 Estrategia de preparación N° 7

En el esquema 7, el compuesto (Ia) se convierte en su complejo con aminoalcohol (Ib). El compuesto (Ia) se trata con HOR¹NR^{1a}R^{1b}. El aminoalcohol se puede utilizar en cantidades que varían desde 1 hasta 10 equivalentes respecto al compuesto (Ia). Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, agua, sus combinaciones y similares. Las temperaturas de reacción varían desde 20°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente entre 50 y 100°C; los tiempos de compleción de la reacción varían desde 1 hasta 24 h.

Esquema 7



Los compuestos de las Fórmulas (I) o (II) se pueden convertir en hidratos y solvatos por métodos similares a los descritos anteriormente.

IV. Métodos de inhibición del crecimiento de microorganismos o de exterminación de microorganismos

Los benzoxaboroles que tienen las estructuras descritas en la presente memoria se pueden usar en un método de inhibición del crecimiento de un microorganismo, o de exterminación de un microorganismo, o ambos, que comprende poner en contacto el microorganismo con uno de dichos compuestos. Los microorganismos son miembros seleccionados de hongos, levaduras, virus, bacterias y parásitos. En otra realización ilustrativa, el microorganismo está dentro, o sobre la superficie de un animal. En una realización ilustrativa, el animal es un miembro seleccionado de seres humanos, ganado vacuno, ciervos, renos, cabras, abejas melíferas, cerdos, ovejas, caballos, vacas, toros, perros, cobayas, jerbos, conejos, gatos, camellos, yaks, elefantes, avestruces, nutrias, pollos, patos, gansos, gallinas de Guinea, palomas, cisnes y pavos. En otra realización ilustrativa, el animal es un ser humano.

En una realización ilustrativa, el microorganismo es un miembro seleccionado de un hongo y una levadura. En otra realización ilustrativa, el hongo o levadura es un miembro seleccionado de especies de *Candida*, especies de *Trichophyton*, especies de *Microsporium*, especies de *Aspergillus*, especies de *Cryptococcus*, especies de *Blastomyces*, especies de *Coccidioides*, especies de *Histoplasma*, especies de *Paracoccidioides*, especies de *Phycomycetes*, especies de *Malassezia*, especies de *Fusarium*, especies de *Epidermophyton*, especies de *Scytalidium*, especies de *Scopulariopsis*, especies de *Alternaria*, especies de *Penicillium*, especies de *Phialophora*, especies de *Rhizopus*, especies de *Scedosporium* y de la clase *Zygomycetes*. En otra realización ilustrativa, el hongo o levadura es un miembro seleccionado de *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans* (*C. albicans*, las cepas tanto resistentes como sensibles al fluconazol), *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*), *Fusarium solani* (*F. solani*), *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur* (*M. furfur*), *Malassezia pachydermatis* (*M. pachydermatis*), *Malassezia sympodialis* (*M. sympodialis*), *Microsporium audouinii* (*M. audouinii*), *Microsporium canis* (*M. canis*), *Microsporium gypseum* (*M. gypseum*), *Paracoccidioides brasiliensis* y *Phycomycetes spp.*, *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*), *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton tonsurans* (*T. tonsurans*). En otra realización ilustrativa, el hongo o levadura es un miembro seleccionado de *Trichophyton concentricum*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *T. verrucosum*, *T. soudanense*, *Microsporium gypseum*, *M. equinum*, *Candida guilliermondii*, *Malassezia globosa*, *M. obtuse*, *M. restricta*, *M. slooffiae* y *Aspergillus flavus*. En otra realización ilustrativa, el hongo o levadura es un miembro seleccionado de dermatofitos, *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton* y hongos similares a levaduras.

En una realización ilustrativa, el microorganismo es una bacteria. En una realización ilustrativa, la bacteria es una bacteria gram-positiva. En otra realización ilustrativa, la bacteria gram-positiva es un miembro seleccionado de especies de *Staphylococcus*, especies de *Streptococcus*, especies de *Bacillus*, especies de *Mycobacterium*, especies de *Corynebacterium* (especies de *Propionibacterium*), especies de *Clostridium*, especies de *Actinomyces*, especies de *Enterococcus* y especies de *Streptomyces*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es una bacteria gram-negativa. En otra realización ilustrativa, la bacteria gram-negativa es un miembro seleccionado de especies de *Acinetobacter*, especies de *Neisseria*, especies de *Pseudomonas*, especies de *Brucella*, especies de *Agrobacterium*, especies de *Bordetella*, especies de *Escherichia*, especies de *Shigella*, especies de *Yersinia*, especies de *Salmonella*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter*, especies de *Haemophilus*, especies de *Pasteurella*, especies de *Streptobacillus*, especies de espiroquetas, especies de *Campylobacter*, especies de *Vibrio* y especies de *Helicobacter*. En otra realización ilustrativa, la bacteria es un miembro seleccionado de *Propionibacterium acnes*; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; *Bacillus anthracis*; *Mycobacterium avium-intracellulare*; *Mycobacterium tuberculosis*, *Acinetobacter baumannii*; *Corynebacterium diphtheria*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium botulinum*; *Clostridium tetani*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria meningitidis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Legionella pneumophila*; *Escherichia coli*; *Yersinia pestis*; *Haemophilus influenzae*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter fetus*; *Campylobacter jejuni*; *Vibrio cholerae*; *Vibrio parahaemolyticus*; *Treponema pallidum*; *Actinomyces israelii*; *Rickettsia prowazekii*; *Rickettsia rickettsii*; *Chlamydia trachomatis*; *Chlamydia psittaci*; *Brucella abortus*; *Agrobacterium tumefaciens*; y *Francisella tularensis*.

En una realización ilustrativa, el microorganismo es una bacteria, que es un miembro seleccionado de una bacteria resistente a los ácidos, incluyendo especies de *Mycobacterium*; bacilos, incluyendo especies de *Bacillus*, especies de *Corynebacterium* (también *Propionibacterium*) y especies de *Clostridium*, bacterias filamentosas, incluyendo especies de *Actinomyces* y especies de *Streptomyces*; bacilos, tales como especies de *Pseudomonas*, especies de *Brucella*, especies de *Agrobacterium*, especies de *Bordetella*, especies de *Escherichia*, especies de *Shigella*, especies de *Yersinia*, especies de *Salmonella*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter*, especies de *Haemophilus*, especies de *Pasteurella* y especies de *Streptobacillus*; especies de espiroquetas, especies de *Campylobacter*, especies de *Vibrio*; y bacterias intracelulares incluyendo especies de *Rickettsiae* y especies de *Chlamydia*.

En una realización ilustrativa, el microorganismo es un virus. En una realización ilustrativa, el virus es un miembro seleccionado de virus de la hepatitis A-B, rinovirus humano, virus de la fiebre amarilla, coronavirus respiratorio humano, virus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), virus sincitial respiratorio, virus de la gripe, virus de la parainfluenza 1-4, virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), virus de la inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2),

5 virus del herpes simple (VHS-1), virus del herpes simple 2 (VHS-2), citomegalovirus humano (HCMV), virus de la varicela zoster, virus de Epstein-Barr (EBV), poliovirus, coxsaquievirus, ecovirus, virus de la rubéola, virus neurodermatrópico, virus de la viruela, papovirus, virus de la rabia, virus del dengue, virus del Nilo Oriental y virus de SARS. En otra realización ilustrativa, el virus es un miembro seleccionado de *picornaviridae*, *flaviviridae*, *coronaviridae*, *paramyxoviridae*, *orthomyxoviridae*, *retroviridae*, *herpesviridae* y *hepadnaviridae*. En otra realización ilustrativa, el virus es un miembro seleccionado de un virus incluido en la siguiente Tabla:

Tabla A. Virus

| Categoría del virus | Infecciones humanas pertinentes |
|--|--|
| Virus de RNA | |
| <i>Picornaviridae</i> | Polio Hepatitis A humana |
| | Rinovirus humanos |
| <i>Togaviridae</i> y <i>flaviridae</i> | <i>Rubella</i> - Sarampión alemán <i>Fiebre amarilla</i> |
| <i>Coronaviridae</i> | Coronavirus respiratorio humano (HCV) Síndrome respiratorio agudo grave (SAR) |
| <i>Rhabdoviridae</i> | Lissavirus - rabia |
| <i>Paramyxoviridae</i> | <i>Paramyxovirus</i> - Paperas <i>Morbillivirus</i> - Sarampión <i>Pneumovirus</i> - Virus sincitial respiratorio |
| <i>Orthomyxoviridae</i> | Gripe A-C |
| <i>Bunyaviridae</i> | <i>Bunyavirus</i> - Bunyamwera (BUN) <i>Hantavirus</i> - Hantaan (HTN) <i>Nairevirus</i> - Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHF) <i>Phlebovirus</i> - Fiebre del flebótomo (SFN) <i>Uukuvirus</i> - Uukuniemi (UUK) <i>Fiebre del valle del Rift</i> (RVFN) |
| <i>Arenaviridae</i> | <i>Junin</i> - Fiebre hemorrágica de Argentina <i>Machupo</i> - Fiebre hemorrágica de Bolivia <i>Lassa</i> - Fiebre de Lassa <i>LCM</i> - Coriomeningitis linfocítica aséptica |
| <i>Reoviridae</i> | <i>Rotovirus</i> <i>Reovirus</i> <i>Orbivirus</i> |
| <i>Retroviridae</i> | Virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) Virus de la inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2) Virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) |
| Virus de DNA | |
| <i>Papovaviridae</i> | Virus pediátricos que residen en los riñones |
| <i>Adenoviridae</i> | Malestar respiratorio humano y algunas infecciones asentadas profundamente en los ojos |
| <i>Parvoviridae</i> | Malestar gastrointestinal humano (Virus de Norwalk) |
| <i>Herpesviridae</i> | Virus del herpes simple 1 (HSV-1) Virus del herpes simple 2 (HSV-2) Citomegalovirus humano (HCMV) Virus de la varicela zóster (VZV) Virus de Epstein-Bar (EBV) Virus de herpes humano 6 (HHV6) |
| <i>Poxviridae</i> | Ortopoxvirus es el sub-género para la viruela |
| <i>Hepadnaviridae</i> | Virus de la hepatitis B (VHB) Virus de la hepatitis C (VHC) |

10 En otra realización ilustrativa, el microorganismo es un parásito. En una realización ilustrativa, el parásito es un miembro seleccionado de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. berghei*, *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. tropics*, *L. major*, *L. minor*, *L. aethiopica*, *L. biana braziliensis*, *L.(V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L.(V.) peruviana*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. brucei gambiense*, *T. cruzi*, *Giardia intestinalis*, *G. lambda*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Pneumocystis carinii* y *Cryptosporidium parvum*.

15 **V. Métodos de tratamiento o prevención de infecciones**

Los benzoxaboroles que tienen las estructuras descritas en la presente memoria se pueden usar en un método de tratamiento o prevención de una infección, o ambos. El método incluye la administración al animal de una cantidad

terapéuticamente eficaz del compuesto, suficiente para tratar o prevenir dicha infección. En una realización ilustrativa, el animal es un miembro seleccionado de uno de seres humanos, ganado vacuno, ciervos, renos, cabras, abejas melíferas, cerdos, ovejas, caballos, vacas, toros, perros, cobayas, jerbos, conejos, gatos, camellos, yaks, elefantes, avestruces, nutrias, pollos, patos, gansos, gallinas de Guinea, palomas, cisnes y pavos. En otra realización ilustrativa, el animal es un ser humano. En una realización ilustrativa, el animal es un miembro seleccionado de uno de seres humanos, ganado vacuno, cabras, cerdos, ovejas, caballos, vacas, toros, perros, cobayas, jerbos, conejos, gatos, pollos y pavos. En otra realización ilustrativa, la infección es un miembro seleccionado de una infección sistémica, una infección cutánea y una infección ungular o periungular.

V. a) Métodos de tratamiento o prevención de infecciones ungulares y/o periungulares

Los benzoxaboroles que tienen las estructuras descritas en la presente memoria se pueden usar en un método de tratamiento o prevención de una infección ungular y/o periungular. El método incluye la administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, suficiente para tratar o prevenir dicha infección. En otra realización ilustrativa, el método incluye la administración del compuesto de la invención en un sitio que es un miembro seleccionado de piel, uñas, cabellos, pezuñas, garras y la piel que rodea las uñas, cabellos, pezuñas y garras.

V. a) 1) Onicomiosis

La onicomiosis es una enfermedad de las uñas provocada por una levadura, dermatofitos, u otros mohos, y representa aproximadamente 50% de todos los trastornos de las uñas. La infección de las uñas de los dedos del pie se cuantifica en aproximadamente 80% de la incidencia de la onicomiosis, mientras que las uñas de los dedos de la mano son afectadas en aproximadamente 20% de los casos. Los dermatofitos son la causa más frecuente de invasión de la placa de la uña, particularmente en la onicomiosis de las uñas de los dedos de los pies. La onicomiosis provocada por un dermatofito se denomina *Tinea unguium*. El *Trichophyton rubrum* es con mucho el dermatofito más frecuentemente aislado, seguido por *T. mentagrophytes*. La onicomiosis subungular distal es la presentación más común de la tiña ungular, con el sitio principal de entrada a través del hiponiquio (la epidermis engrosada debajo del extremo distal libre de una uña) que progresa con el tiempo para implicar el lecho de la uña y la placa de la uña. La decoloración, onicolisis, y la acumulación de desechos subungulares y la distrofia de la placa de la uña caracterizan la enfermedad. La enfermedad afecta adversamente la calidad de vida de sus víctimas, con las quejas de los sujetos que varían desde las uñas desagradables y molestias con el calzado, hasta complicaciones más serias que incluyen infecciones bacterianas secundarias.

Ya se conocen muchos métodos para el tratamiento de las infecciones fúngicas, incluyendo el uso oral y tópico de antibióticos (por ejemplo, nistatina y amfotericina B), agentes antifúngicos de imidazol, tales como miconazol, clotrimazol, fluconazol, econazol y sulconazol, y agentes antifúngicos diferentes del imidazol, tales como los derivados de alilamina, terbinafina y naftifina, y bencilamina butenafina.

Sin embargo, la onicomiosis ha demostrado ser resistente a la mayoría de los tratamientos. Las infecciones fúngicas de las uñas radican en un área difícil para tener acceso por el tratamiento tópico convencional y los fármacos antifúngicos no pueden penetrar fácilmente en la placa de la uña para alcanzar los sitios de infección bajo la uña. Por lo tanto, la onicomiosis se ha tratado tradicionalmente por la administración oral de fármacos antifúngicos; sin embargo, claramente esto es indeseable debido al potencial de efectos secundarios de tales fármacos, en particular los provocados por los fármacos antifúngicos más potentes, tales como itraconazol y ketoconazol. Un método alternativo de tratamiento de la onicomiosis es la eliminación de la uña antes del tratamiento con un agente antifúngico tópicamente activo; tal método de tratamiento es igualmente indeseable. Los agentes antimicóticos sistémicos requieren un uso prolongado y tienen el potencial de efectos secundarios significativos. Los agentes tópicos han sido usualmente de beneficio pequeño, principalmente a causa de la penetración pobre de los agentes antifúngicos dentro y a través de la masa de la uña.

Esta memoria describe por tanto un método de tratamiento o prevención de la onicomiosis. El método incluye la administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de la invención, suficiente para tratar o prevenir la onicomiosis. En otra realización ilustrativa, el método incluye la administración de la formulación farmacéutica de la invención en un sitio que es un miembro seleccionado de la piel, uñas, cabellos, pezuñas, garras y la piel que rodea las uñas, cabellos, pezuñas y garras.

V. a) 2). Otras infecciones ungulares y periungulares

Los benzoxaboroles que tienen las estructuras descritas en la presente memoria se pueden usar en un método de tratamiento o prevención de una infección ungular o periungular en un mamífero. Este método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de dichos compuestos, con lo cual se trata o previene la infección ungular o periungular. En una realización ilustrativa, la infección ungular o periungular es un miembro seleccionado de: cloniquia, paroniquia, erisipeloide, onicorrexis, gonorrea, granuloma de las piscinas, larva migrans, lepra, nódulo de Orf, nódulos de los ordeñadores, panadizo herpético, perionixis bacteriana aguda, perionixis crónica, esporotricosis, sífilis, tuberculosis verrugosa del cutis, tularemia, tungiasis, verrugas peri- y sublinguales, distrofia de las uñas (traquioniquia) y enfermedades dermatológicas con efecto sobre las uñas, tales como

5 psoriasis, psoriasis pustular, alopecia aerata, paraqueratosis pustulosa, dermatosis por contacto, síndrome de Reiter, dermatitis acral psoriasiforme, liquen plano, atrofia idiopática en las uñas, liquen nítido, liquen estriado, nevo epidérmico verrugoso lineal inflamatorio (ILVEN), alopecia, pénfigo, penfigoide buloso, epidermólisis bulosa adquirida, enfermedad de Darier, pitiriasis roja pilaris, queratoderma palmoplantar, eczema por contacto, eritema polimórfico, sarna, síndrome de Bazex, escleroderma sistémico, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso crónico y dermatomiositis.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención que son útiles para las aplicaciones ungulares y periungulares también encuentran aplicación en el campo cosmético, en particular para el tratamiento de las irregularidades de las uñas, coiloniquias, líneas de Beau, crestas longitudinales y uñas que crecen hacia dentro.

10 En una realización ilustrativa, la infección es de la piel, uñas, garras o pezuñas, cabellos, oídos y ojos y es un miembro seleccionado de esporotricosis, queratitis micótica, oculomycosis de extensión, oculomycosis endógena, lobomycosis, micetoma, piedra negra, pitiriasis versicolor, tiña corporal, tiña inguinal, tiña del pie, tiña de la barba, tiña de la cabeza, tiña negra, otomycosis, tiña favosa, cromomycosis y tiña imbricada.

V. b) Métodos de tratamiento de enfermedades sistémicas

15 Los benzoxaboroles que tienen las estructuras descritas en la presente memoria se pueden usar en un método de tratamiento de una enfermedad sistémica. El método implica poner en contacto un animal con uno de dichos compuestos. El método de suministro para el tratamiento de las enfermedades sistémicas puede ser oral, intravenoso o transdérmico.

20 En una realización ilustrativa, la infección es sistémica y es un miembro seleccionado de candidiasis, aspergilosis, coccidioidomycosis, criptococosis, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, zigomycosis, feohifomycosis y rinosporidiosis.

V. c) Métodos de tratamiento de enfermedades que implican virus

25 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades tanto de animales como de seres humanos, que implican virus. En una realización ilustrativa, la enfermedad es un miembro seleccionado de las hepatitis A - B - C, fiebre amarilla, virus sincitial respiratorio, gripe, SIDA, herpes simple, varicela, varicela zoster y la enfermedad de Epstein-Barr.

V. d) Métodos de tratamiento de enfermedades que implican parásitos

30 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades tanto de seres humanos como animales, que implican parásitos. En una realización ilustrativa, la enfermedad es un miembro seleccionado de malaria, enfermedad de Chagas, leishmaniasis, enfermedad del sueño africana (tripanosomiasis humana africana), giardiasis, toxoplasmosis, amebiasis y criptosporidiosis.

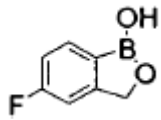
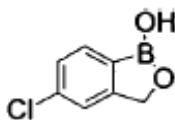
VI. Métodos de penetración en las uñas

35 Se cree que la mala penetración del agente activo a través de la placa de las uñas o pezuñas y/o la fijación excesiva a la queratina (la proteína principal en las uñas y el cabello) son las razones para la mala eficacia de ciclopirox al 8% p/p en una laca comercial y otros tratamientos tópicos que han fracasado en ensayos clínicos. En casos leves de onicomycosis, los hongos patógenos residen solamente en la placa de la uña. En los casos moderados a graves, los hongos patógenos establecen una presencia en la placa de la uña y en el lecho de la uña. Si la infección es retirada de la placa de la uña pero no del lecho de la uña, el agente patógeno fúngico puede volver a infectar la placa de la uña. Por lo tanto, para tratar de manera eficaz la onicomycosis, la infección debe ser eliminada de la placa de la uña y del lecho de la uña. Para hacer esto, el agente activo debe penetrar y diseminarse sustancialmente en la totalidad de la placa de la uña y del lecho de la uña.

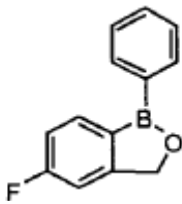
Se cree que para que un agente activo sea eficaz una vez diseminado en toda la zona infectada, debe estar biodisponible para el agente patógeno fúngico y no puede estar así fijado estrechamente y/o preferiblemente a la queratina de modo que el fármaco se vuelva inactivo.

45 Un entendimiento de la morfología de la placa de la uña sugiere ciertas propiedades fisicoquímicas del agente activo que podrían facilitar la penetración en la placa de la uña. Las propiedades fisicoquímicas deseadas se describen en su totalidad. Los compuestos ensayados de la presente invención son capaces de penetrar en la placa de la uña y también fueron activos contra *Trichophyton rubrum* y *mentagrophytes* y otras especies. Además, los compuestos ensayados también son activos contra *Trichophyton rubrum* en presencia de polvo de queratina al 5%.

50 También se debe mencionar un método para suministrar un compuesto desde la capa dorsal de la placa de la uña al lecho de la uña. Este método comprende poner en contacto las células con un compuesto capaz de penetrar en la placa de la uña en condiciones suficientes de penetración. El compuesto es uno de los indicados en la siguiente Tabla.

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| |  |  |
| Estructura: | (Compuesto 1) | (Compuesto 2) |
| Fórmula: | C ₇ H ₆ BFO ₂ | C ₇ H ₆ BClO ₂ |
| Peso molecular (Da): | 151,93 | 168,39 |
| Unión a proteínas plasmáticas (%): | 66 | 83 |
| Log P: | 1,9 | 2,3 |
| Solubilidad en agua (g/mL): | >100 | >100 |

El compuesto 3 siguiente, que está fuera del alcance de la invención, es un ejemplo de un compuesto similar en su peso molecular al ciclopirox, y al igual que el ciclopirox, penetra difícilmente en la placa de la uña.

| | |
|------------------------------------|---|
| |  |
| Estructura: | (Compuesto 3) |
| Fórmula: | C ₁₃ H ₁₀ BFO |
| Peso molecular (Da): | 212,03 |
| Unión a proteínas plasmáticas (%): | 100 |
| Log P: | 3,55 |
| Solubilidad en agua (g/mL): | No determinada |

- 5 La penetración del ingrediente activo en la uña se puede efectuar por la polaridad de la formulación. Sin embargo, no es de esperar que la polaridad de la formulación tenga mucha influencia sobre la penetración en la uña como la tienen algunos otros factores, tales como el peso molecular o el LogP del ingrediente activo. Es probable que la presencia de agentes mejoradores de la penetración en la formulación aumente la penetración del agente activo cuando se compara con formulaciones similares que no contienen agente mejorador de la penetración.
- 10 Esta memoria también describe métodos para el tratamiento de una infección viral mediada al menos en parte por dermatofitos, especies *Trichophyton*, *Microsporum* o *Epidermophyton*, u hongos similares a levadura que incluyen especies de *Candida*, en mamíferos, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero, que ha sido diagnosticado con dicha infección viral o que está en riesgo de desarrollar dicha infección viral, una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o mezclas de uno o más de dichos compuestos. En una realización ilustrativa, la infección es onicomicosis.
- 15

Los benzoxaboroles de la descripción pueden tener una actividad antifúngica de amplio espectro y como tales pueden ser candidatos para su uso contra otras infecciones fúngicas cutáneas.

- 20 Los métodos mencionados en este apartado son útiles en la penetración en las uñas y pezuñas, así como para el tratamiento de los estados ungulares y periungulares.

VII. Formulaciones farmacéuticas

En otro aspecto, la invención es una formulación farmacéutica que incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un benzoxaborol que tiene una de las estructuras descritas en la presente memoria. La formulación es para uso farmacéutico.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías de síntesis que se pueden emplear para preparar formulaciones farmacéuticas no tóxicas que incorporen los compuestos descritos en la presente memoria. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de disolventes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales

como agua, etanol, propilenglicol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO).

Las composiciones de la invención se pueden administrar por las vías oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Se debe entender además que el mejor método de administración puede ser una combinación de métodos. Se prefiere particularmente la administración por vía oral en forma de una píldora, cápsula, elixir, jarabe, pastilla para chupar, trocisco o similares. El término parenteral, tal como se usa en la presente memoria, incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares (por ejemplo, intravenosa), intramusculares, espinales, intratecales o un tipo de inyección similar, o técnicas de infusión.

10 Las formulaciones farmacéuticas están preferiblemente en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, una emulsión, cápsulas blandas o duras, o jarabes o elixires.

Las composiciones propuestas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, para la fabricación de formulaciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones de buen sabor y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y por tanto proporcionar una acción prolongada durante un período mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo del tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral se pueden presentar también como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de puesta en suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; y agentes humectantes y dispersantes, que pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular poniendo en suspensión los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina hidrogenada o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los descritos anteriormente, y los agentes saborizantes, pueden ser añadidos para proporcionar preparaciones orales de sabor agradable. Estas composiciones pueden ser conservadas por la adición de un antioxidante, tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de puesta en suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de puesta en suspensión adecuados, son ilustrados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua y emulsiones de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto; fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol; anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y

saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosas, inyectable y estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes humectantes o dispersantes y agentes de puesta en suspensión adecuados, que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable y no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como disolvente o medio de puesta en suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de las preparaciones inyectables.

La composición de la invención también puede ser administrada en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Alternativamente, las composiciones pueden ser administradas parenteralmente en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, pueden ser disueltos en el vehículo adyuvantes, tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampones.

Para administración a animales, no humanos, la composición que contiene el compuesto terapéutico puede ser añadida al pienso o al agua para beber del animal. También, será conveniente formular los productos de pienso y agua para beber del animal de modo que el propio animal tome una cantidad apropiada del compuesto en su dieta. Adicionalmente, será conveniente presentar el compuesto en una composición como una premezcla para la adición al pienso o al agua para beber. La composición también puede ser añadida como un suplemento alimenticio o de bebida para seres humanos.

Los niveles de dosificación del orden desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal por día y más preferiblemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de los estados indicados anteriormente. La cantidad del ingrediente activo que puede ser combinada con los materiales vehículos para producir una forma de dosificación única, variará dependiendo del estado que se trate y el modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de la dosificación también puede variar dependiendo del compuesto utilizado y de la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que está siendo sometida a terapia.

La semivida del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las semividas *in vitro* de los compuestos pueden ser predichas a partir de determinaciones de semivida microsómica como los descritos por Kuhnz and Gieschen (*Drug Metabolism and Disposition*, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

La cantidad de la composición requerida para su uso en el tratamiento variará no solamente con el compuesto particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza del estado que se trate y la edad y estado del paciente, y por último será a discreción del médico o especialista médico que proporcione la atención.

VII. a) Formulaciones tópicas

En una realización preferida, los compuestos de la descripción se pueden utilizar por aplicación tópica de dichos compuestos.

Las composiciones de la presente invención comprenden vehículos fluidos o semisólidos que pueden incluir, aunque sin limitación, polímeros, agentes espesantes, tampones, neutralizantes, agentes quelantes, conservantes, agentes tensioactivos o emulsionantes, antioxidantes, ceras o aceites, emolientes, filtros solares y un disolvente o sistema disolvente mixto. El disolvente o sistema disolvente mixto es importante para la formación porque es responsable principalmente de la disolución del fármaco. El mejor disolvente o los mejores sistemas disolventes mixtos también son capaces de mantener niveles clínicamente relevantes del fármaco en la solución a pesar de la adición de un mal

disolvente para la formulación. Las composiciones tópicas útiles en la invención objeto se pueden preparar en una amplia variedad de tipos de productos. Estos incluyen, aunque sin limitación, lociones, cremas, geles, barras, soluciones para pulverización, pomadas, pastas, espumas, cremas espumosas y agentes limpiador. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas portadores incluyendo, aunque sin limitación, partículas, nanopartículas y liposomas. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar-agar o ácido algínico o una de sus sales, tal como alginato de sodio. Las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*. La formulación se puede seleccionar para maximizar el suministro a un sitio diana deseado en el cuerpo.

Las lociones, que son preparaciones que van a ser aplicadas a la piel, a la superficie de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas sin fricción, son típicamente preparaciones líquidas o semi-líquidas en las cuales están dispersados un sólido finamente dividido, una cera o un líquido. Las lociones contendrán típicamente agentes de puesta en suspensión para producir mejores suspensiones así como compuestos útiles para localizar y mantener al agente activo en contacto con la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o similares.

Las cremas que contienen el agente activo para suministro de acuerdo con la presente invención son emulsiones líquidas o semisólidas, viscosas, ya sea de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de cremas son lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa está constituida generalmente por vaselina o un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente, excede en volumen a la fase oleosa y contiene generalmente un humectante. El emulsionante en una formulación de crema, como se explica en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*, es generalmente un agente tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Las formulaciones de gel se pueden utilizar también con relación a la presente invención. Como será apreciado por los que trabajan en el campo de la formulación de un fármaco tópico, los geles son semisólidos. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme en todo el líquido portador, que típicamente es acuoso, pero que también puede ser un disolvente o mezclas de disolventes.

Las pomadas que son preparaciones semisólidas, típicamente están basadas en vaselina u otros derivados del petróleo. Como se apreciará por los expertos en la técnica, la base de específica de la pomada que se ha de utilizar, es una que proporciona el suministro óptimo para el agente activo elegido para una formulación dada y, preferiblemente, proporciona también las otras características deseadas, por ejemplo, emoliencia o similares. Como con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en las páginas 1399-1404, las bases de pomadas se pueden agrupar en cuatro clases: bases oleaginosas, bases emulsionables, bases en emulsión; y bases solubles en agua. Las bases oleaginosas de pomadas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases emulsionables de pomadas, también conocidas como bases absorbentes de pomadas, contienen poco o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de pomadas en emulsión son emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de pomadas solubles en agua, preferidas, se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable, se puede hacer referencia de nuevo a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*, para información adicional.

Las formulaciones útiles de la invención también abarcan soluciones para pulverización. Las soluciones para pulverización proporcionan en general el agente activo en una solución acuosa y/o alcohólica que pueden ser rociadas sobre la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas. Tales soluciones para pulverización incluyen las formuladas para proporcionar la concentración de la solución del agente activo en el sitio de administración después del suministro, por ejemplo, la solución para pulverización puede estar compuesta principalmente de alcohol u otro líquido volátil semejante en el cual puede estar disuelto el fármaco o agente activo. Por suministro a la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas, el portador se evapora, dejando el agente activo concentrado en el sitio de administración.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender portadores sólidos o en fase de gel, adecuados. Los ejemplos de tales portadores incluyen, aunque sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender un emulsionante adecuado que se refiere a un agente que mejore o facilite el mezclado y la puesta en suspensión del aceite en agua o del agua en aceite. El agente emulsionante utilizado en la presente invención puede consistir en un solo agente emulsionante o puede ser un agente tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero, o una mezcla de dos o más de tales agentes tensioactivos. Se prefieren para uso en la presente invención los emulsionantes no iónicos o aniónicos. Tales agentes tensioactivos se describen en *McCutcheon's Detergent and Emulsifiers*, North American Edition, 1980 Annual publicado por McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, EE.UU.

- Se prefieren para uso en la presente invención alcoholes de peso molecular elevado, tales como alcohol ceterarílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera emulsionante y monoestearato de glicerilo. Otros ejemplos son diestearato de etilenglicol, triestearato de sorbitán, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán (SPAN 60), monolaurato de dietilenglicol, monopalmitato de sorbitán, dioleato de sacarosa, estearato de sacarosa (CRODESTA F-160), éter laurílico de polioxietileno (BRIJ 30), éter estearílico de polioxietileno (2) (BRIJ 72), éter estearílico de polioxietileno (21) (BRIJ 721), monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), monoestearato de polioxietilensorbitán (TWEEN 60), monooleato de polioxietilensorbitán (TWEEN 80), monolaurato de polioxietilensorbitán (TWEEN 20) y oleato de sodio. El colesterol y los derivados de colesterol también se pueden utilizar en emulsiones utilizadas externamente y favorecer las emulsiones de agua/aceite.
- Los agentes emulsionantes no iónicos especialmente adecuados son los que tienen balances hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 3 a 6 para el sistema agua/aceite y de 8 a 18 para el sistema aceite/agua como se determina por el método descrito por Paul L. Lindner en *"Emulsions and Emulsion"*, editado por Kenneth Lissant, publicado por Dekker, New York, N.Y., 1974, páginas 188-190. Los más preferidos para uso en la presente invención son uno o más agentes tensioactivos no iónicos que producen un sistema que tiene un HLB de aproximadamente 8 a aproximadamente 18.
- Los ejemplos de tales emulsionantes no iónicos incluyen, aunque sin limitación, "BRIJ 72", el nombre registrado para un éter estearílico de polioxietileno (2) que tiene un HLB de 4,9; "BRIJ 721", el nombre registrado para un éter estearílico de polioxietileno (21) que tiene un HLB de 15,5, "Brij 30", el nombre registrado para el éter laurílico de polioxietileno que tiene un HLB de 9,7; "Polawax", el nombre registrado para la cera emulsionante que tiene un HLB de 8,0; "Span 60", el nombre registrado para el monoestearato de sorbitán que tiene un HLB de 4,7; "Crodesta F-160", el nombre registrado para el estearato de sacarosa que tiene un HLB de 14,5. La totalidad de estos materiales están disponibles en Ruger Chemicals Inc.; Croda; ICI Americas, Inc.; Spectrum Chemicals; y BASF. Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente emulsionante, cada agente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5% en peso, preferiblemente 0,5 a 2,0%, más preferiblemente 1,0% o 1,8%. Preferiblemente, el agente emulsionante comprende una mezcla de steareth 21 (aproximadamente a 18%) y steareth 2 (aproximadamente al 1,0%).
- Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender emolientes adecuados. Los emolientes son materiales utilizados para la prevención o el alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas. Los emolientes útiles incluyen, aunque sin limitación, alcohol cetílico, miristato de isopropilo, alcohol estearílico y similares. Se conoce una amplia variedad de emolientes adecuados que pueden ser utilizados en la presente invención. Véase, por ejemplo, Sagarin, *Cosmetics, Science and Technology*, segunda edición, volumen 1, pp. 32-43 (1972) y la patente de EE.UU. N° 4.919.934, de Deckner et al., concedida el 24 de abril de 1990, ambas de las cuales son incorporadas aquí en su totalidad como referencia. Estos materiales están disponibles en Ruger Chemical Co. (Irvington, NJ).
- Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un emoliente, cada emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 15%, preferiblemente 0,1 a aproximadamente 3,0, más preferiblemente 0,5, 1,0, o 2,5% en peso. Preferiblemente, el emoliente es una mezcla de alcohol cetílico, miristato de isopropilo y alcohol estearílico en una relación 1/5/2. El emoliente también puede ser una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico en una relación 1/2.
- Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender antioxidantes adecuados, sustancias que se sabe que inhiben la oxidación. Los antioxidantes adecuados para uso de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque sin limitación, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxi-*butiro*fenona, 4-hidroximetil-2,6-di-*terc*-butilfenol, ácido eritórbico, goma de guayaco, galato de propilo, ácido tiodipropionico, tiodipropionato de dilaurilo, *terc*-butilhidroquinona y tocoferoles, tales como vitamina E y similares, incluyendo las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Preferiblemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido ascórbico, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas. Aún más preferiblemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. Estos materiales están disponibles en Ruger Chemical Co., (Irvington, NJ).
- Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un antioxidante, la cantidad total del antioxidante presente es desde aproximadamente 0,001 hasta 0,5% en peso, preferiblemente 0,05 hasta aproximadamente 0,5% en peso, más preferiblemente 0,1%.
- Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender conservantes adecuados. Los conservantes son compuestos añadidos a una formulación farmacéutica para que actúe como un agente antimicrobiano. Entre los conservantes conocidos en la técnica que son eficaces y aceptables en formulaciones parenterales están cloruro de benzalconio, bencetonio, clorhexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencilico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercurico, timerosal, ácido benzoico y varias de sus mezclas. Véase, por ejemplo, Wallhausser, K.-H., *Develop. Biol. Standard*, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basilea). Preferiblemente, el conservante se selecciona de metilparabeno, propilparabeno y sus mezclas. Estos materiales están disponibles en Inolex Chemical Co. (Philadelphia, PA) o Spectrum Chemicals.

- 5 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un conservante, la cantidad total del conservante presente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 0,5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,15. Preferiblemente, el conservante es una mezcla de metilparabeno y propilparabeno en una relación 5/1. Cuando se usa un alcohol como conservante, la cantidad es usualmente de 15 a 20%.
- 10 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes quelantes adecuados para formar complejos con los cationes metálicos que no cruzan una bicapa lipídica. Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis(éter beta-aminoetílico)-N,N',N'-tetraacético (EGTA) y ácido 8-amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinolin-N,N',N'-tetraacético, sal de tetrapotasio (QUIN-2). Preferiblemente, los agentes quelantes son EDTA y ácido cítrico. Estos materiales están disponibles en Spectrum Chemical.
- 15 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente quelante, la cantidad total del agente quelante presente es de aproximadamente 0,005% a 2,0% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% en peso, más preferiblemente alrededor de 0,1% en peso.
- 20 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes neutralizantes adecuados utilizados para ajustar el pH de la formulación dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de agentes neutralizantes incluyen, aunque sin limitación, trolamina, trometamina, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido acético. Tales materiales están disponibles en Spectrum Chemical (Gardena, CA).
- 25 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente neutralizante, la cantidad total del agente neutralizante presente es de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de 0,1% en peso a aproximadamente 5,0% en peso, y más preferiblemente alrededor de 1,0% en peso. El agente neutralizante se añade generalmente en cualquier cantidad que se requiera para llevar la formulación hasta el pH deseado.
- 30 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes de aumento de la viscosidad adecuados. Estos componentes son compuestos que se pueden difundir, capaces de aumentar la viscosidad de una solución que contiene polímero por la interacción del agente con el polímero. Se puede utilizar CARBOPOL ULTREZ 10 como un agente de aumento de la viscosidad. Estos materiales están disponibles en Noveon Chemicals, Cleveland, OH.
- 35 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente de aumento de la viscosidad, la cantidad total del agente de aumento de la viscosidad presente es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5,0% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1,0% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,6% en peso.
- 40 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender mejoradores adecuados para la penetración en las uñas. Los ejemplos de los mejoradores de la penetración en las uñas incluyen compuestos de mercaptano, sulfitos y bisulfitos, agentes queratolíticos y agentes tensioactivos. Los mejoradores de la penetración en las uñas, adecuados para uso en la invención están descritos con mayor detalle en Malhotra *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 91:2, 312-323 (2002), que se incorpora en la presente memoria en su totalidad como referencia.
- 45 Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender uno o más disolventes adecuados. La capacidad de cualquier sustancia sólida (soluto) para disolverse en cualquier sustancia líquida (disolvente) depende de las propiedades físicas del soluto y del disolvente. Cuando los solutos y los disolventes tienen propiedades físicas similares, la solubilidad del soluto en el disolvente será la mayor. Esto ocasiona el entendimiento tradicional de que "el semejante disuelve al semejante". Los disolventes pueden estar caracterizados en un extremo como aceites lipófilos no polares, mientras que en el otro extremo como disolventes hidrófilos polares. Los disolventes oleosos disuelven otras sustancias no polares por interacciones de Van Der Waals mientras que el agua y otros disolventes hidrófilos disuelven las sustancias polares por interacciones iónicas, bipolares o de puentes de hidrógeno. Todos los disolventes pueden ser enumerados en continuo desde el menos polar, es decir, hidrocarburos tales como decano, hasta el disolvente más polar que es el agua. Un soluto tendrá su mayor solubilidad en disolventes que tienen una polaridad equivalente. Por consiguiente, para los fármacos que tienen una solubilidad mínima en el agua, los disolventes menos polares proporcionarán una solubilidad mejorada con el disolvente que tiene una polaridad casi equivalente al soluto que proporciona una solubilidad máxima. La mayoría de los fármacos tienen polaridad intermedia y por consiguiente experimentan una solubilidad máxima en disolventes tales como propilenglicol o etanol, que son significativamente menos polares que el agua. Si el fármaco tiene una solubilidad mayor en propilenglicol (por ejemplo 8% (p/p)) que en agua (por ejemplo, 0,1% (p/p)), entonces la adición de agua al propilenglicol debe disminuir la cantidad máxima de solubilidad del fármaco para una mezcla de disolventes comparado con el propilenglicol puro. La adición de un mal disolvente a un disolvente excelente disminuirá la solubilidad máxima para la mezcla comparado con la solubilidad máxima en el disolvente excelente.
- 50
- 55 Cuando los compuestos se incorporan en formulaciones tópicas, la concentración del ingrediente activo en la formulación puede ser limitada por la solubilidad del ingrediente activo en el disolvente y/o portador elegido. Los

fármacos no lipófilos exhiben típicamente una solubilidad muy baja en los disolventes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la solubilidad de algunos compuestos de la invención en agua es menor que 0,00025% p/p. La solubilidad de los mismos compuestos de la invención puede ser menor que aproximadamente 2% p/p ya sea en propilenglicol o en miristato de isopropilo. En una realización de la presente invención, el éter monoetílico de dietilenglicol (DGME), es el disolvente utilizado para disolver los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II). Los compuestos de la invención, útiles en la presente formulación, se cree que tienen una solubilidad de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 25% p/p en DGME. En otra realización, se utiliza un sistema codisolvente agua/DGME para disolver los compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (II). La capacidad del disolvente DGME disminuye cuando se añade agua; sin embargo, el sistema codisolvente DGME/agua se puede diseñar para mantener la concentración deseada de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% p/p del ingrediente activo. Preferiblemente, el ingrediente activo está presente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% p/p, y más preferiblemente a aproximadamente 1% p/p, en las formulaciones tópicas tal como se aplican. Debido a que el DGME es menos volátil que el agua, a medida que la formulación tópica se evapora durante la aplicación, el agente activo se hace más soluble en la formulación de crema. Este aumento de la solubilidad reduce la probabilidad de una biodisponibilidad reducida, provocada por la precipitación del fármaco sobre la superficie de la piel, uña, cabello, garra o pezuña.

Las formas líquidas, tales como las lociones adecuadas para administración tópica o adecuadas para aplicación cosmética, pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso, adecuado, con tampones, agentes de puesta en suspensión y dispersión, agentes espesantes, mejoradores de la penetración y similares. Las formas sólidas, tales como cremas o pastas o similares, pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, agua, aceite, alcohol o grasa, como un sustrato con agente tensioactivo, polímeros tales como polietilenglicol, agentes espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir tecnologías de suministro mejoradas, tales como liposomas, microsomas, microesponjas y similares.

Adicionalmente, los compuestos se pueden suministrar utilizando un sistema de liberación prolongada, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación prolongada y son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los regímenes de tratamiento tópico de acuerdo con la práctica de esta invención comprenden la aplicación de la composición directamente a la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas, en el sitio de aplicación, desde una hasta varias veces al día.

Las formulaciones de la presente invención se pueden utilizar para tratar, mejorar o prevenir estados o síntomas asociados con infecciones bacterianas, acné, inflamación y similares.

En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica incluye una única solución. En una realización ilustrativa, la única solución incluye un alcohol. En una realización ilustrativa, la única solución incluye alcohol y agua. En una realización ilustrativa, el alcohol es etanol, etilenglicol, propanol, propilenglicol, isopropanol o butanol. En otra realización ilustrativa, la única solución es un miembro seleccionado de aproximadamente 10% de polipropilenglicol y aproximadamente 90% de etanol; aproximadamente 20% de polipropilenglicol y aproximadamente 80% de etanol; aproximadamente 30% de polipropilenglicol y aproximadamente 70% de etanol; aproximadamente 40% de polipropilenglicol y aproximadamente 60% de etanol; aproximadamente 50% de polipropilenglicol y aproximadamente 50% de etanol; aproximadamente 60% de polipropilenglicol y aproximadamente 40% de etanol; aproximadamente 70% de polipropilenglicol y aproximadamente 30% de etanol; aproximadamente 80% de polipropilenglicol y aproximadamente 20% de etanol; aproximadamente 90% de polipropilenglicol y aproximadamente 10% de etanol.

En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una laca. Véase Remington's, *supra*, para más información sobre la producción de lacas.

En una realización ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15%. En una realización ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 12,5%. En una realización ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%. En una realización ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%. En una realización ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 8%. En una realización ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 4% a aproximadamente 9%.

VII. b) Agentes activos adicionales

Los siguientes son ejemplos de agentes cosméticos y farmacéuticos que se pueden añadir a las formulaciones farmacéuticas tópicas de la presente invención. Los siguientes agentes son compuestos conocidos y están disponibles fácilmente en el comercio.

Los agentes anti-inflamatorios incluyen, aunque sin limitación, bisabolol, mentolato, dapsona, aloe, hidrocortisona y

similares.

Las vitaminas incluyen, aunque sin limitación, vitamina B, vitamina E, vitamina A, vitamina D y similares, y derivados de vitaminas, tales como tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

- 5 Los agentes anti-envejecimiento incluyen, aunque sin limitación, niacinamida, retinol y derivados de retinoides, AHA, ácido ascórbico, ácido lipoico, coenzima Q 10, beta-hidroxiácidos, ácido salicílico, péptidos de unión a cobre, dimetilaminoetilo (DAEA) y similares.

Los filtros solares y/o los agentes para el alivio de las quemaduras solares incluyen, aunque sin limitación, PABA, jojoba, aloe, padimato-O, metoxicinamatos, proxamina.HCl, lidocaína y similares. Los agentes para el bronceado sin sol incluyen, aunque sin limitación, dihidroxiacetona (DHA).

- 10 Los agentes para el tratamiento de la psoriasis y/o los agentes para el tratamiento del acné incluyen, aunque sin limitación, ácido salicílico, peróxido de benzoilo, alquitrán de hulla, sulfuro de selenio, óxido de zinc, piritona (de zinc y/o sodio), tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

Los agentes que son eficaces para controlar o modificar la queratinización, incluyen sin limitación: tretinoína, tazaroteno y adapaleno.

- 15 Las composiciones que comprenden un compuesto/agente activo de la descripción y opcionalmente al menos uno de estos agentes adicionales, deben ser administrados tópicamente. En una aplicación primaria, esto conduce a los compuestos de la invención y cualquier otro agente activo que actúe y trate la piel, uñas, cabellos, garras o pezuñas. Alternativamente, uno cualquiera de los agentes activos aplicados tópicamente también puede ser suministrado sistémicamente por vías transdérmicas.

- 20 En tales composiciones, un agente eficaz cosmética o farmacéuticamente, adicional, tal como un agente anti-inflamatorio, vitamina, agente anti-envejecimiento, filtro solar y/o agente para el tratamiento del acné, por ejemplo, es usualmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 20% en peso o preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y adyuvantes de procesamiento útiles para preparar la forma de dosificación deseada.

25 **VII. c) Ensayos**

- Los compuestos preferidos para uso en las presentes formulaciones tópicas tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, aunque sin limitación, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y deseables semividas *in vitro* e *in vivo*. Se pueden utilizar ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseadas. Los ensayos utilizados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de las monocapas de las células intestinales humanas, incluyendo las monocapas de las células Caco-2. La unión a las proteínas séricas puede ser predicha a partir de ensayos de unión a albúmina. Tales ensayos están descritos en una revisión por Oravcova et al., (1996 *J. Chromat.* B677: 1-27). La semivida de un compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de dicho compuesto. Las semividas *in vitro* de los compuestos se pueden predecir a partir de ensayos de la semivida microsómica como está descrito por Kuhnz and Gleschen (*Drug Metabolism and Disposition*, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

- La toxicidad y eficacia terapéutica de tales compuestos se puede determinar por procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, para la determinación de la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede ser expresado como la relación entre DL₅₀ y DE₅₀. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales, se pueden utilizar en formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos está preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico en vista del estado del paciente (véase, por ejemplo, Fingl et al., 1975, en "*The Pharmacological Basis of Therapeutics*", Cap. 1, p. 1).

VII. d) Administración

- Para cualquier componente utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede ser estimada inicialmente a partir de los ensayos del cultivo celular como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos de animales para lograr un intervalo de concentración en circulación que incluya la CE₅₀ (dosis eficaz para un aumento del 50%) como se determinó en el cultivo celular, es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición semi-máxima del crecimiento celular bacteriano. Tal información puede ser utilizada para determinar más exactamente las dosis útiles en seres humanos.

- 55 En general, los compuestos preparados por los métodos, y a partir de los compuestos intermedios, descritos en la

5 presente memoria, serán administrados en una cantidad terapéutica o cosméticamente eficaz por cualquiera de los modos aceptados de administración para los agentes que sirven para utilidades similares. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular que está siendo tratada con la terapia y el criterio del médico que realiza la prescripción. El fármaco puede ser suministrado desde una o dos veces al día hasta 3 o 4 veces al día.

10 La cantidad y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en el plasma del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos inhibidores del crecimiento celular bacteriano. Las dosificaciones usuales para un paciente, para la administración sistémica, varían de 0,1 a 1000 mg/día, preferiblemente 1-500 mg/día, más preferiblemente 10-200 mg/día e incluso más preferiblemente 100-200 mg/día. Establecidas en términos de las áreas superficiales del cuerpo del paciente, las dosificaciones usuales varían entre 50-91 mg/m²/día.

15 La cantidad del compuesto en la formulación puede variar dentro de un intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% p), de aproximadamente 0,01-10% p del fármaco basado en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 0,1-3,0 % p, más preferiblemente alrededor de 1,0% p.

20 La invención es ilustrada además por los ejemplos que siguen. Los ejemplos no están propuestos para definir o limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Las RMN protónicas se registran en un espectrómetro Varian AS 300 y los desplazamientos químicos se expresan en δ (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Los espectros de masa se determinaron en un aparato Micromass Quattro II.

25 EJEMPLO 1

Preparación de I a partir de 4 vía 5

1.1 Metalación y boronilación

30 A una solución de 4 (17,3 mmol) en THF anhidro (80 mL) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota *tert*-BuLi o *n*-BuLi (11,7 mL) y la solución se volvió de color pardo. Luego, se inyectó B(OMe)₃ (1,93 mL, 17,3 mmol) en una porción y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se calentó gradualmente con agitación durante 30 minutos y luego se agitó en un baño de agua durante 2 horas. Después de la adición de HCl 6N (6 mL), la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se produjo aproximadamente 50% de la hidrólisis como se muestra por análisis de TLC. La solución se sometió a evaporación en el rotavapor y el residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y HCl 6N (4 mL). La solución se sometió a reflujo durante 1 h y se completó la hidrólisis como se indica por análisis de TLC. La evaporación rotatoria dio un residuo que se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó y luego se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para proporcionar un sólido con una pureza del 80%. El sólido se purificó adicionalmente por lavado con hexano dando 7,2 mmol de I.

1.2 Resultados

Se proporcionan a continuación datos analíticos para los compuestos ilustrativos de la estructura I.

40 *1.2.a 5-Cloro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C1)*

P.f. 142-150°C. EM (ESI): m/z = 169 (M+1, positivo) y 167 (M-1, negativo). HPLC (220 nm): pureza del 99%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H) y 4,96 (s, 2H) ppm.

1.2.b 1,3-Dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C10)

45 P.f. 110-114°C. EM (ESI): m/z = 150,9 (M-1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,73 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 6 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,95 (s, 2H) ppm.

EJEMPLO 2

Preparación de I a partir de 2 vía 6

2.1 Boronilación catalítica, reducción y ciclización

50 Una mezcla de 2 (10,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,79 g, 11,0 mmol), PdCl₂(dppf) (250 mg, 3% en mol) y acetato

de potasio (2,94 g, 30,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (80 mL) y luego se añadió peryodato de sodio (5,56 g, 26,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió HCl 2N (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se trató con éter dando 6,3 mmol del ácido borónico correspondiente. A la solución del ácido borónico obtenida (0,595 mmol) en metanol (5 mL) se añadió borohidruro de sodio (11 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando 0,217 mmol de I.

2.2 Resultados

Se proporcionan a continuación datos analíticos para los compuestos ilustrativos de la estructura I.

15 2.2.a 1,3-Dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C10)

Los datos analíticos para este compuesto están recogidos en 1.2.b.

EJEMPLO 3

Preparación de I a partir de 3

3.1 Boronilación y ciclización en un solo recipiente

20 A una solución de 3 (4,88 mmol) y borato de triisopropilo (1,35 mL, 5,86 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió n-butil-litio (1,6 mol/L en hexanos; 6,7 mL, 10,7 mmol) gota a gota durante 15 minutos a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 2 h mientras que se permitía el calentamiento hasta la temperatura ambiente. La reacción se sofocó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se trató con pentano dando 0,41 mmol de I.

25 3.2 Resultados

Se proporcionan a continuación datos analíticos para los compuestos ilustrativos de la estructura I.

3.2.a 1,3-Dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C10)

Los datos analíticos para este compuesto están recogidos en 1.2.b.

30 EJEMPLO 4

Preparación de I a partir de 3

4.1 Boronilación y ciclización en un solo recipiente con destilación

35 A una solución de 3 (4,88 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió borato de triisopropilo (2,2 mL, 9,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se eliminaron bajo presión reducida el disolvente, el alcohol isopropílico generado y el borato de triisopropilo en exceso. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota n-butil-litio (3,2 mL, 5,1 mmol) durante 10 minutos y la mezcla se agitó durante 1 h mientras que se permitía el calentamiento hasta la temperatura ambiente. La reacción se sofocó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando 1,54 mmol de I.

40 4.2 Resultados

Se proporcionan a continuación datos analíticos para los compuestos ilustrativos de la estructura I.

4.2.a 1,3-Dihidro-5-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C10)

Los datos analíticos para este compuesto están recogidos en 1.2.b.

EJEMPLO 5

45 **Formulaciones**

Los compuestos de la descripción se pueden administrar a un paciente utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de dichos compuesto en una cualquiera de las tres siguientes formulaciones de I y una formulación

de disolventes. La formulación de laca proporciona buena durabilidad mientras que la formulación de disolventes proporciona buena facilidad de uso. Estos compuestos también se pueden aplicar utilizando una formulación de pulverización, una laca para pintar, gotas u otros.

1. 20% de propilenglicol; 70% de etanol; 10% del compuesto de la invención;

2. 70% de etanol; 20% de poli(éter vinilmetílico-alt-éster monobutílico de ácido maleico); 10% del compuesto de la invención;

3. 56% de etanol; 14% de agua; 15% de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo); 5% de sebacato de dibutilo; 10% del compuesto de la invención;

4. 55% de etanol; 15% de acetato de etilo; 15% de poli(acetato de vinilo); 5% de sebacato de dibutilo; 10% del compuesto de la invención.

La preparación de estas formulaciones es bien conocida en la técnica y se encuentra en referencias tales como *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*.

Ejemplo 6

Ensayo de CIM antifúngica

Todos los ensayos de la CIM siguieron las directrices del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) para ensayos antimicrobianos de levaduras y hongos filamentosos (Pfaller *et al*; publicación M38-A de NCCLS -*Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard*. Wayne, PA: NCCLS; 2002 (Vol. 22, N° 16) excepto la especie *Malassezia* que se incubó en un caldo de urea (Nakamura *et al.*, *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 2000, 44(8) pp. 2185-2186). Los resultados de los ensayos de la CIM se recogen en la Figura 1.

EJEMPLO 7

Ensayo de queratina

Muchos agentes antifúngicos se unen fuertemente a la queratina, lo cual no solamente reduce su potencia antifúngica sino también pueden restringir su penetración en las uñas. Las afinidades de los compuestos por polvo de queratina se determinó por un método descrito en Tatsumi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(12):3797-3801 (2002).

Una comparación de los datos de CIM para los compuestos C1 y C10 contra *T. rubrum*, con y sin presencia de queratina al 5%, se proporciona en la Figura 1.

EJEMPLO 8

Espectro antifúngico de la actividad de (C10)

(C10) es un nuevo compuesto en desarrollo para uso como un tratamiento antifúngico tópico. El propósito de este estudio fue determinar la concentración inhibidora mínima (CIM) para (C10) contra 19 cepas de hongos de ensayo que incluyen: *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Candida albicans* (*C. albicans*, tanto las cepas sensibles como resistentes al fluconazol); *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*), *Fusarium solani* (*F. solani*), *Malassezia furfur* (*M. furfur*), *Malassezia pachydermatis* (*M. pachydermatis*), *Malassezia sympodialis* (*M. sympodialis*), *Microsporium audouinii* (*M. audouinii*), *Microsporium canis* (*M. canis*), *Microsporium gypseum* (*M. gypseum*), *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*), *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton tonsurans* (*T. tonsurans*). El crecimiento fúngico se evaluó después de la exposición a diferentes concentraciones de (C10). Además, también se determinaron la CIM para (C10) contra *T. rubrum* en presencia de polvo de queratina al 5% y la concentración fungicida mínima (CFM) para (C10) contra *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*. Se utilizaron como comparadores y se ensayaron de modo similar ciclopirox y/o terbinafina y/o fluconazol y/o itraconazol. Estos estudios se realizaron en NAEJA Pharmaceutical, Inc.

Materiales y métodos

Se obtuvo (C10) en Anacor Pharmaceuticals, Inc. (Palo Alto, CA, EE.UU.). Se obtuvieron cepas de ATTC (Manassas, VA, EE.UU.). Se obtuvo ciclopirox-olamina de Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, EE.UU.). La terbinafina, el fluconazol y el itraconazol se sintetizaron en NAEJA Pharmaceutical, Inc. (Edmonton, AB, Canadá), los procedimientos experimentales y los datos analíticos para estos patrones están conservados en los archivos de NAEJA.

Todos los ensayos de la CIM siguieron las directrices del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) para los ensayos antimicrobianos de levaduras y hongos filamentosos (Pfaller *et al.*, 2002), excepto para la especie *Malassezia* que se incubó en un caldo de urea (Nakamura *et al*, 2000). Se usó el método de dilución del microcaldo para ensayar la actividad *in vitro* de (C10) contra 19 cepas de hongos de ensayo. Brevemente, los

compuestos se disolvieron en DMSO y diluyeron en agua estéril dando un material de trabajo. Se prepararon diluciones en serie 1/2 del material de trabajo en placas de 96 pocillos y se añadió el medio. El medio era RPMI, RPMI + MOPS, RPMI modificado o caldo de urea modificado. Se inocularon las placas con las suspensiones fúngicas para dar un tamaño de inóculo final de $0,5-2,5 \times 10^3$ células/mL para las levaduras o $0,4-5 \times 10^4$ UFC/mL para los hongos filamentosos y luego se incubaron durante 24-168 h a 35°C. La concentración final de DMSO no excedió 5%. La CIM se definió como la concentración más baja que dio como resultado más del 90% de reducción del crecimiento, en comparación con un control exento del fármaco. La CFM se definió como la concentración más baja que eliminó más del 90% de los hongos, en comparación con un control exento del fármaco.

Resultados y conclusiones

Los resultados para la CIM de **(C10)** y los compuestos de referencia contra 19 cepas de hongos se muestran en la Figura 2. Los resultados para la CFM de AN2690 contra 2 cepas de hongos se muestran en la Tabla 2. **(C10)** tuvo valores de la CIM que variaban entre 0,25–2 µg/mL contra todos los hongos ensayados. La adición de polvo de queratina al 5% al medio no afectó a la CIM contra *T. rubrum*. **(C10)** tuvo una actividad fungicida contra *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* con valores de la CFM de 8 y 16 µg/mL, respectivamente. Los compuestos de referencia tuvieron valores de la CIM en el intervalo definido por NCCLS.

EJEMPLO 9

Determinación de la solubilidad, la estabilidad y el log P de los compuestos de la presente invención por LC/MS/MS

La solubilidad, la estabilidad a temperatura ambiente y el log P de C10 se determinaron por la siguiente metodología.

Reactivos y patrones

Etanol: 200 grados *proof* (100% en volumen) de calidad reactivo para análisis (EM Science, Gibbstown, NJ, EE.UU.); octanol: alcohol octílico (EM Science, Gibbstown, NJ, EE.UU.); acetonitrilo: calidad para HPLC (Burdick & Jackson, Muskegon, MI, EE.UU.); acetato de amonio: lote 3272X49621 (Mallinckrodt, Phillipsburg, NJ, EE.UU.); **C10**: lote A032-103 (Anacor Pharmaceuticals, Palo alto, CA, EE.UU.); p-nitrofenol (PNP): lote OGNO1 (TCI America, Portland, OR, EE.UU.); agua: agua desionizada (de Millipore Systems, Billerica, MA, EE.UU.).

Solubilidad

El n-octanol y agua se pre-saturaron mutuamente agitando enérgicamente una mezcla de ambos disolventes hasta 12 h y la mezcla se dejó que se separará. La solubilidad en cada disolvente se determinó añadiendo 10 µL de 20, 40, 200, 1000 y 5000 µg/mL de **C10** en DMSO al n-octanol o agua pre-saturados. Después la muestra se agitó con vórtice durante 10 segundos, la muestra se centrifugó durante 10 minutos a aproximadamente 3000 rpm. Se realizó una inspección visual para determinar si la muestra era transparente o si se había formado un sedimento en el fondo del tubo.

Log P

Se añadió **C10** (10 µL de 5000 µg/mL) en dos veces la concentración final a 0,5 mL de n-octanol pre-saturado y se mezcló. Se añadió un volumen igual de agua pre-saturada (0,5 mL), se mezcló con vórtice y luego se mezcló en un agitador rotatorio durante 1 hora y 24 h por triplicado a aproximadamente 25°C. Las capas orgánica y acuosa se separaron por centrifugación durante 5 minutos a aproximadamente 2000 rpm. Se retiraron 25 µL de la capa (superior) de octanol y se colocaron en el tubo pre-etiquetado. Se retiraron 25 µL de la capa (del fondo) acuosa, teniendo cuidado de evitar la contaminación por octanol, y se colocaron en un tubo pre-etiquetado.

Estabilidad a temperatura ambiente

Se añadió por triplicado **C10** (10 µL de 5000 µg/mL) tanto a 0,5 mL de n-octanol como a 0,5 mL de agua. Las muestras se mezclaron. A las 0 h y 24 h las muestras se conservaron a aproximadamente -20 °C. se utilizaron 25 µL de la muestra para el análisis.

Procedimiento de extracción de C10

Para la muestra de octanol, se añadieron 25 µL de etanol, 25 µL de agua y 300 µL de acetonitrilo que contenía el patrón interno. Para la muestra de agua, se añadieron 25 µL de etanol, 25 µL de octanol y 300 µL de acetonitrilo que contenía el patrón interno [60 mL de acetonitrilo con 6 µL de PNP (1000 µg/mL)]. Para los calibradores se añadieron 25 µL de octanol, 25 µL de agua y 300 pL de acetonitrilo que contenían el patrón interno. La muestra se agitó con vórtice durante 10 segundos. Se transfirieron 200 µL de la capa orgánica a un vial automuestreador desactivado y limpio.

Cálculos

Se utilizó una regresión lineal ponderada con 1/concentración para la cuantificación de **C10**. Toda la integración fue efectuada con las áreas de los picos utilizando la versión 1.3 de Analyst, Applied Biosystems. Para **C10**, se usaron para toda la cuantificación las relaciones del área del pico del analito con respecto al patrón interno PNP.

- 5 El coeficiente de reparto (P) se calculó de acuerdo con la ecuación descrita a continuación:

$$P = [\text{Concentración de la muestra}]_{\text{octanol}} / [\text{Concentración de la muestra}]_{\text{agua}}$$

$$\text{Log P} = \log_{10}(\text{Coeficiente de reparto})$$

Resultados:

- 10 Como se muestra en la Tabla 9^a, la solubilidad de **C10** tanto en octanol como en agua es muy buena en todo el intervalo de concentración ensayado.

Tabla 9A. Solubilidad de **C10** en agua y octanol

| Concentración diana (µg/mL) | Aspecto del agua | Aspecto del octanol |
|-----------------------------|------------------|---------------------|
| 0,800 | Transparente | Transparente |
| 4,00 | Transparente | Transparente |
| 20,0 | Transparente | Transparente |
| 100 | Transparente | Transparente |

- 15 La Tabla 9B muestra los resultados de la determinación del Log P después de 1 h y 24 h para **C10**. El Log P medio después de 1 h fue 1,97 (n = 3). Después de 24 h las concentraciones en la capa tanto de metanol como de agua permaneció idéntica. El Log P medio después de 24 h fue 1,93 (n = 3).

Tabla 9B. Log P de **C10**

| Muestra | Conc. en agua (µg/mL) | Conc. en octanol (µg/mL) | Log P |
|---------|-----------------------|--------------------------|-------|
| 1h-1 | 1,26 | 108 | 1,93 |
| 1h-2 | 1,21 | 103 | 1,93 |
| 1h-3 | 1,05 | 115 | 2,04 |
| 24h-1 | 1,27 | 104 | 1,91 |
| 24h-2 | 1,17 | 109 | 1,97 |
| 24h-3 | 1,28 | 99,0 | 1,89 |

Se inició a temperatura ambiente un estudio de estabilidad para **C10** durante 24 h sin mezclado continuo. La Tabla 9C muestra que **C10** en agua pura y octanol es estable durante 24 h.

- 20 Tabla 9C. Estabilidad en agua y octanol para **C10** a temperatura ambiente después de 24 h

| Muestra | Valor medio (µg/mL) | Desviación típica | Porcentaje remanente después de 24 h frente a 0 g |
|----------------|---------------------|-------------------|---|
| Agua - 0 h | 82,5 | 3,72 | 115 |
| Agua - 24 h | 95,0 | 21,4 | |
| Octanol - 0 h | 115 | 3,06 | 93 |
| Octanol - 24 h | 107 | 6,11 | |

Ejemplo 10**Determinación de la penetración de C10 en uñas humanas**

- 25 Se realizaron dos estudios de penetración en uñas basándose en el protocolo de Hui et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(1): 189-195 (2002) ("Protocolo de Hui"). El propósito de este estudio fue determinar y comparar la penetración y distribución de **C10** en vehículo en la placa de uñas humanas *in vitro* con relación al ciclopirox al 8% p/p en una laca comercial (Penlac®).

MATERIALES Y MÉTODOS

Artículo de ensayo y formulación de dosificación

Se fabricó ciclopirox al 8% p/p en laca comercial por Dermick (Berwyn, PA). Se determinó que la pureza radioquímica y la actividad específica del producto químico eran > 95% y 12,5 mCi/mmol, respectivamente.

- 5 El estudio se componía de dos grupos. Las composiciones (% en peso) de las formulaciones de dosificación son como sigue: el compuesto radiomarcado activo en cuatro grupos.

| Grupos* | Dosificación (x 14 días) | Análisis químico (%) | Radiactividad (por 10 µL) |
|------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|
| A (C10) | qd | 10 | 0,19 µCi |
| C (Ciclopirox) | qd | 8 | 0,22 µCi |

*A = Grupo del **C10**. C = Grupo del ciclopirox. qd = una vez al día

Uñas humanas

- 10 Se recogieron placas de uñas humanas de dedos de la mano sanos de cadáveres de adultos humanos y se conservaron en un recipiente cerrado a 0-4°C. Antes del experimento, las placas de las uñas se lavaron suavemente con una solución salina normal para eliminar cualquier contaminación, luego se rehidrataron colocándolas durante tres horas en un paño humedecido con solución salina normal. Las muestras de uñas se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos.

Procedimientos de dosificación y lavado superficial

Preparación de la dosis:

- 15 La radiactividad de cada grupo es aproximadamente $0,19 \pm 0,01$ y $0,22 \pm 0,03$ µCi/10 µL de las soluciones, respectivamente, para ¹⁴C-**C10** (grupo A) y ¹⁴C-ciclopirox (grupo C).

Procedimiento experimental:

| Día del estudio | Grupo A | | | Grupo C | | |
|-----------------|---------|-------|---------|---------|-------|---------|
| | Lavado | Dosis | Muestra | Lavado | Dosis | Muestra |
| 1 | | D | | | D | |
| 2 | W | D | | W | D | |
| 3 | W | D | C | W | D | C |
| 4 | W | D | | W | D | |
| 5 | W | D | | W | D | |
| 6 | W | D | C | W | D | C |
| 7 | W | D | | W | D | |
| 8 | W | D | | W | D | |
| 9 | W | D | C | W | D | C |
| 10 | W | D | | W | D | |
| 11 | W | D | | W | D | |
| 12 | W | D | C | W | D | C |
| 13 | W | D | | W | D | |
| 14 | W | D | | W | D | |
| 15 | W | | C, N | W | | C, N |

W = una vez al día antes de la dosificación (9 ~10 AM)
D = una vez al día (9 ~10 AM)
C = cambiar/tomar muestras con bola de algodón después del lavado superficial antes de la dosificación tópica
N = toma de muestras de las uñas

Procedimiento de lavado

- 20 El lavado de la superficie se inició por la mañana 10 minutos antes de la siguiente dosificación, la superficie de la uña se lavó con aplicadores con punta de algodón en un ciclo, como sigue:

- un aplicador con punta de algodón humedecida con etanol absoluto, luego
- un aplicador con punta de algodón humedecida con etanol absoluto, luego
- un aplicador con punta de algodón humedecida con jabón líquido IVORY al 50%, luego
- 25 un aplicador con punta de algodón humedecida con agua destilada, luego

un aplicador con punta de algodón final, humedecida con agua destilada.

Las muestras para el lavado de cada ciclo de cada uña se agruparon y recogieron rompiendo el aplicador con punta de algodón en viales de vidrio para recuento por centelleo. Se añadieron partes alícuotas de 3,0 mL de metanol a cada vial para extraer el material de ensayo. La radiactividad de cada muestra se midió en un contador de centelleo de líquido.

Sistema de incubación

Se utilizó una celda de difusión de una cámara de teflón (PermeGear, Inc., Hellertown, PA) para contener cada uña. Para aproximarse a las condiciones fisiológicas, se colocó en la cámara una pequeña bola de algodón humedecida con 0,1 mL de solución salina normal para que sirviera como lecho para la uña y para que proporcionará humedad a la placa de la uña. Cada 3 días, se inyectaron a través de la entrada de la cámara 0,1 mL de solución salina normal para mantener la bola de algodón húmeda. La placa de la uña se colocó sobre un saliente dentro del receptor (1,0 cm de diámetro y 0,5 cm de altura). La superficie ventral (interna) de la uña se colocó hacia abajo y se apoyó sobre la bola de algodón húmeda. Las células se colocaron sobre una plataforma en un depósito de contención de vidrio, grande, lleno con la solución de fosfato de sodio saturada para mantener las células a una humedad constante de 40%.

Instrumento de muestreo

El instrumento de muestreo de uñas tenía dos partes, una platina de muestreo de uña y una taladradora. La platina de muestreo de uñas consta de un portador de uñas, de cobre, tres ajustadores y un dispositivo de captura de polvo de uñas. Los tres ajustadores permiten el movimiento en dirección vertical. El primer ajustador grueso (sobre la parte superior) servía para cargar la celda de cobre y tomar el polvo de las muestras desde el aparato de captura. Los otros dos ajustadores (en la parte inferior) servían para el proceso de muestreo. El segundo ajustador grueso permitía el movimiento de 25 mm y el ajustador fino proporcionaba el movimiento de 0,20 mm. El dispositivo de captura del polvo de uña estaba situado entre la celda de cobre y el cortador. La forma interna del dispositivo de captura era la de un embudo invertido y el extremo del embudo estaba conectado a una fuente de vacío. Colocando un papel de filtro circular dentro del embudo, las muestras del polvo de uña eran capturadas por el papel de filtro durante el proceso de muestreo.

Procedimiento de muestreo

Después de completar la fase de incubación, la placa de uña se transfirió desde la celda de difusión hasta un portador de uñas, de cobre, limpio, para el proceso de muestreo. La placa de uña se invirtió de modo que la superficie ventral (el lecho de la uña) estuviera hacia arriba y la superficie dosificada dorsal (exterior) estuviera hacia abajo. El portador de uñas, de cobre, tiene una abertura cuando se asienta sobre la parte superior de la platina. Cuando se inicia el proceso de muestreo, el ajustador grueso se ajustó para mover la posición de la platina hasta que la placa de la uña estuviera justo tocando la punta del cortador. Luego se puso en marcha el taladrador y se hizo girar el ajustador fino para empujar la platina más cerca del taladrador, retirando una muestra del núcleo de la uña. Después del proceso anterior, se recogieron muestras pulverizadas de uña de aproximadamente 0,40-0,50 mm de profundidad y 7,9 mm de diámetro desde el centro de la superficie ventral (lecho de la uña) de la uña.

Se recogieron muestras de uña pulverizada en un vial de vidrio para recuento por centelleo y se pesaron. Al vial para centelleo se añadieron partes alícuotas de 5,0 mL de Soluene-350 de Packard (Packard Instrument Company, Meriden, CT) para disolver el polvo. La parte superior, las capas intermedia y dorsal del centro de la uña, incluyendo el área de aplicación de la dosis, se cortaron del mismo diámetro que el área muestreada y se colocaron luego en un vial de vidrio para el recuento por centelleo con 5,0 mL de Soluene-350 de Packard. El resto de la uña también se colocó en un vial de vidrio para el recuento por centelleo con 5,0 mL de Soluene-350 de Packard.

Se midió la cantidad de muestra de uña retirada por la diferencia en el peso de la placa de uña antes y después de la perforación y la recogida del núcleo de polvo.

Medición de la radiactividad

Todas las mediciones de radiactividad se realizaron con un contador de centelleo de líquido Modelo 1500 (Packard Instrument Company, Downer Grove, IL). Se verificó la precisión del contador usando muestras selladas de los patrones extinguidos y no extinguidos como se detalla en el manual del instrumento. La eficacia del recuento de ^{14}C es igual o mayor del 95%. Todas las muestras de la uña pre-tratadas con Soluene-350 de Packard se incubaron a 40°C durante 48 horas seguido por la adición de 10 mL de cóctel para medir los centelleos (HIONIC-FLUOR, Packard Instrument Company, Meriden, CT). Otras muestras (dosis estándar, lavado superficial y material de lecho) se mezclaron directamente con el cóctel de centelleos de Universal ES (ICN Biomedicals, Costa Mesa, CA). Las muestras de ensayo y de control del fondo se contaron durante 3 minutos cada una para evaluar la radiactividad.

Análisis de los datos

Todos los recuentos de muestras (expresados como dpm) se transcribieron a mano a una hoja de cálculo de

ordenador (Microsoft Excel). Las cantidades individuales y medias (\pm desviación típica) del producto químico de ensayo equivalente en las muestras de uña, el material de lecho y las muestras de lavado, se presentan como dpm, μCi , el porcentaje de la dosis administrada y los mg equivalentes en cada instante del tiempo. Se calculó la concentración de los productos químicos de ensayo marcados con ^{14}C a partir del valor basado en la actividad específica de cada uno de los productos químicos de ensayo- ^{14}C . La información de la concentración del producto químico de ensayo no marcado en la formulación tópica se obtuvo de los fabricantes. La concentración total del producto químico de ensayo equivalente es la suma de la concentración del producto químico de ensayo marcado con ^{14}C y la concentración del producto químico de ensayo no marcado. El valor de la cantidad total del equivalente del producto químico de ensayo en cada muestra de uña se calculó a partir de los valores basados en la radiactividad de la muestra y la relación de los mg totales del equivalente del producto químico de ensayo y la radiactividad del producto químico de ensayo. Los datos se normalizaron adicionalmente por la división entre el peso de la muestra. Los datos estadísticos significativos de las muestras de uña de cada dos grupos se analizaron por la prueba t de Student.

Terminología

15 Centro ventral/intermedio: muestra de uña pulverizada, perforada desde el centro de la superficie interna (frente al lecho de la uña) de aproximadamente 0,3-0,5 mm de profundidad hasta la superficie. El área está debajo del sitio dosificado del lugar de la uña pero no incluye la superficie dosificada (superficie de la uña dorsal).

Centro dorsal/intermedio: área intermedia del sitio dosificado.

Uña restante: la parte restante de la uña que no ha sido dosificada.

20 Lecho de soporte: la bola de algodón colocada dentro de la cámara de Teflon de la celda de difusión para proporcionar humedad a la placa de la uña y para recibir también los productos químicos que penetran a través de la placa de la uña.

Lavado superficial: lavado con etanol (u otros disolventes orgánicos) y jabón/agua de la superficie del sitio dosificado.

25 Anillo: un anillo de plástico colocado sobre la parte superior de la placa de la uña para impedir la fuga desde el sitio de dosificación al resto de la placa de la uña o dentro de la cámara de la celda.

Lavado de la celda: lavado con etanol (u otros disolventes orgánicos) y con jabón/agua de la parte interna de la celda de difusión.

RESULTADOS

30 Características de las muestras de uñas

Para ambos grupos (grupo A y grupo C), se recogieron datos del espesor de la placa de la uña entera, la profundidad de la muestra del núcleo de la superficie ventral retirada por el cortador, el porcentaje del espesor de la uña entera y el peso real de la muestra de la uña pulverizada. No se encuentra ninguna diferencia estadística entre los dos grupos ($P > 0,05$).

35 Peso normalizado del equivalente de **C10** y de ciclopirox en uñas

La Figura 3 muestra los equivalentes del fármaco normalizado, resumidos, en cada parte (capa) de las muestras de uña. Después de la normalización del peso, la concentración del equivalente de **C10** en el centro dorsal/intermedio, el centro ventral/intermedio y las muestras de las uñas restantes, fue significativamente más elevada que la del equivalente de ciclopirox ($p \leq 0,002$).

40 Equivalente de **C10** y de ciclopirox en el lecho de soporte de uña de la bola de algodón

La Figura 4 muestra el equivalente de **C10** y de ciclopirox resumidos en las muestras de la bola de algodón del lecho de soporte. De manera semejante al equivalente de **C10** normalizado en peso, en las muestras de la placa de uña, la cantidad absoluta del equivalente de **C10** por muestra de la bola de algodón en el grupo A (después de una dosificación de 14 días) fue significativamente más elevada que la del ciclopirox en el grupo C ($p \leq 0,004$). La diferencia de estos dos productos químicos de ensayo fue 250 veces.

45 Balance másico de la radiactividad de ^{14}C -**C10** y ^{14}C -ciclopirox después de un tratamiento de 14 días

La Tabla 5 muestra la recuperación radiactiva resumida de líquido de lavado, las muestras de uñas y las muestras de la bola de algodón del lecho de soporte. Las recuperaciones acumulativas de la radiactividad del carbono 14 fueron $88 \pm 9,21$ y $89 \pm 1,56$ por ciento de la dosis aplicada en el grupo A y el grupo C, respectivamente. Se justificó el 88% del material radiomarcado.

50

CONCLUSIÓN

En este estudio, se analizó la velocidad de penetración de [¹⁴C]-**C10** en la formulación tópica de Anacor y de [¹⁴C]-ciclopirox (8% p/p en una laca comercial) en uñas humanas con cuatro métodos de lavado y dosificación diferentes.

5 Los resultados muestran que una cantidad mucho mayor de [¹⁴C]-**C10** penetra en las partes más profundas de la uña en comparación con [¹⁴C]-ciclopirox. Las Tablas 3 y 4 muestran que la cantidad del equivalente de [¹⁴C]-**C10** en el centro ventral/intermedio de la capa de la uña y del lecho de soporte de la bola de algodón en el grupo A fue estadísticamente mayor ($p \leq 0,002$) que la del grupo C después de un período de dosificación de 14 días.

EJEMPLO 11

Determinación de la penetración de C10 en uñas humanas

10 El objetivo del presente estudio fue evaluar y comparar la absorción periungular de **C10** en un solo vehículo utilizando el modelo TurChub® de MedPharm, véase <http://www.medpharm.co.uk>; específicamente <http://www.Medpharm.co.uk/downloads/Skin%20and%20and%20dec%202003.pdf>; visitada el 14 de febrero de 2006, en un experimento a escala completa. Se realizaron seis duplicados que implicaban **C10** y las Formulaciones Y (8% p/p de ciclopirox en una laca comercial) y Z (Loceryl, 5% p/v de amorolfina en una laca comercial) se utilizaron como
15 formulaciones de referencia.

En estos experimentos se utilizaron los siguientes materiales. Estos materiales se utilizaron sin ninguna modificación.

20 Una dosis de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ del compuesto de ensayo **C10** en propilenglicol:acetato de etilo 50:50 se aplicó a una muestra de uñas de espesor completo cada día durante un período total de 5 días. Ambas formulaciones de referencia se aplicaron también a la misma dosis.

Zona TurChub® del experimento de inhibición

Se analizó la inhibición del crecimiento de *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) por placebo, el producto de ensayo **C10** en vehículo y las formulaciones de referencia Y y Z después de la penetración a través de una uña humana de espesor total utilizando una zona de medición de la inhibición.

Ensayo de eficacia de la formulación

25 Las Figuras 5-9 muestran los resultados obtenidos de la zona TurChub de los ensayos de inhibición. Se puede observar que **C10** es un agente antifúngico potente, que puede penetrar a través de una uña de espesor completo para producir su efecto contra el organismo diana *T. rubrum*. No se observaron zonas de inhibición con las formulaciones de referencia Y y Z ni con el placebo para **C10**. Se repitió una segunda vez el experimento que utiliza
30 **C10** para confirmar el resultado y se puede observar en las Figuras 6 y 7 que **C10** muestra zonas de inhibición del 100%, 67%, 46%, 57%, 38% y 71% en el primer experimento y 74%, 86%, 100%, 82%, 100% y 84% en el segundo experimento. La medición se tomó desde la uña hasta el primer punto de crecimiento observado.

35 De los resultados obtenidos utilizando la zona TurChub de MedPharm del ensayo de inhibición como un sistema de ensayo, se encontró que el producto de ensayo **C10** era un potente agente antifúngico y mostró resultados superiores frente a las formulaciones de referencia Y y Z comerciales. De estos experimentos se deduce que el compuesto penetra a través del espesor total de la barrera de la uña para exhibir la actividad antifúngica.

Ejemplo 12

Determinación de la penetración de C10 en uñas humanas: Respuesta a la dosis

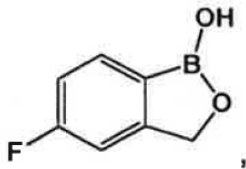
40 Se determinó que el intervalo óptimo de dosis-respuesta para la penetración en la uña humana era entre 1% y 15%. Los experimentos para determinar la respuesta-dosis óptima se llevaron a cabo como sigue.

45 Los ensayos a diferentes concentraciones del compuesto de ensayo se llevaron a cabo sobre uñas procedentes del mismo cadáver. Las uñas del cadáver se hidrataron toda la noche, se cortaron en 4 cuadrados de igual tamaño y se colocaron sobre soportes de poloxámero individuales. Los productos de ensayo se formularon en una laca al 1%, 2,5%, 5%, 7,5%, 10% y 15% p/v. Se aplicó una dosis de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ al centro del trozo de uña y las uñas se dejaron en reposo durante 24 horas. Las uñas se retiraron del soporte de poloxámero. El soporte de poloxámero se analizó para determinar la cantidad del compuesto utilizando LC/MS/MS.

50 Se debe entender que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria son solamente para fines ilustrativos y que varias modificaciones o cambios a vista de los mismos, se les ocurrirán a los expertos en la técnica y deben ser incluidas dentro del espíritu y campo de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones anexas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente memoria, se incorporan como referencia en su totalidad para todos los fines.

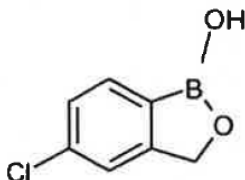
REIVINDICACIONES

1. Un producto para uso como medicamento, seleccionado de un compuesto que tiene la estructura:



5 y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada, en un disolvente inerte adecuado.

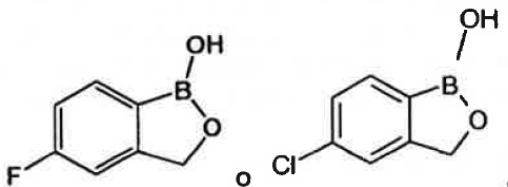
2. Un producto para uso como medicamento, seleccionado de un compuesto que tiene la estructura:



10 y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada, en un disolvente inerte adecuado.

3. Una formulación para uso farmacéutico, que comprende:

- (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
- (b) un compuesto que tiene una estructura:



15 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada, en un disolvente inerte adecuado.

20 4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde dicho compuesto está presente en una forma que es un miembro seleccionado de un hidrato, solvato con un alcohol, un aducto con un compuesto amínico y un aducto con un ácido.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el compuesto está en forma de un solvato con propilenglicol.

6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que es una formulación tópica.

25 7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de 0,5% a 15% p/v.

30 8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de 0,1% a 12,5% p/v, y en donde además opcionalmente dicho compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%; y en donde además opcionalmente dicho compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% p/v.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde el compuesto está presente en

la formulación en una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% p/v.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde el compuesto está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 4% a aproximadamente 9% p/v.

5 11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde la formulación farmacéutica es un miembro seleccionado de loción, crema, gel, barra, solución para pulverización, pomada, pasta o espuma.

12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde la formulación es una laca.

13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, que comprende además un vehículo en fase de gel.

10 14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, que comprende además un agente aumentador de la viscosidad adecuado.

15. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde la formulación incluye una sola solución que incluye un alcohol y opcionalmente incluye un alcohol y agua.

16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en donde el alcohol es etanol.

17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en donde el alcohol es el polipropilenglicol.

15 18. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, que es una solución para pulverización que proporciona dicho producto en una solución acuosa y/o alcohólica.

20 19. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 18, que comprende un agente quelante, en donde opcionalmente dicho agente quelante se selecciona del grupo seleccionado de ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetil-éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y sal tetrapotásica del ácido 8-amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinolona-N,N,N',N'-tetraacético (QUIN-2).

20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en donde dicho agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético.

21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en donde el agente quelante está presente en una cantidad de 0,005% a 2% en peso.

25 22. El producto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 21, para uso en el tratamiento o prevención de una infección cutánea en un animal, en donde opcionalmente dicha infección es una infección fúngica cutánea.

30 23. El producto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 21, para uso en la inhibición del crecimiento, o la eliminación, de un hongo en el interior o en la superficie de un animal.

24. El producto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 21, para uso en el tratamiento o la prevención de una infección en un animal.

25. El producto o formulación de la reivindicación 24, en donde dicha infección es una infección sistémica o una infección ungular o periungular.

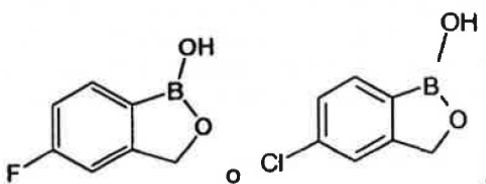
35 26. El producto o formulación de la reivindicación 24, en donde dicha infección es causada por una bacteria; en donde opcionalmente la bacteria es una bacteria gram-positiva; en donde opcionalmente la bacteria gram-positiva es un miembro seleccionado de especies de *Staphylococcus*, especies de *Streptococcus*, especies de *Bacillus*, especies de *Mycobacterium*, especies de *Corynebacterium* (especies de *Propionibacterium*), especies de *Clostridium*, especies de *Actinomyces*, especies de *Enterococcus* y especies de *Streptomyces*; en donde
40 opcionalmente la bacteria es una bacteria gram-negativa; en donde opcionalmente la bacteria gram-negativa es un miembro seleccionado de especies de *Acinetobacter*, especies de *Neisseria*, especies de *Pseudomonas*, especies de *Brucella*, especie de *Agrobacterium*, especies de *Bordetella*, especies de *Escherichia*, especies de *Shigella*, especies de *Yersinia*, especies de *Salmonella*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter*, especies de *Haemophilus*, especies de *Pasteurella*, especies de *Streptobacillus*, especies de *Spirochetal*, especies de
45 *Campylobacter*, especies de *Vibrio* y especies de *Helicobacter*.

27. El producto o formulación de la reivindicación 24, en donde la infección es causada por un hongo o levadura.

50 28. El producto o formulación de la reivindicación 27, en donde dicho hongo o levadura es un miembro seleccionado de especies de *Candida*, especies de *Trichophyton*, especies de *Microsporum*, especies de *Aspergillus*, especies de *Cryptococcus*, especies de *Blastomyces*, especies de *Coccidioides*, especies de *Histoplasma*, especies de *Paracoccidioides*, especies de *Phycomycetes*, especies de *Malassezia*, especies de *Fusarium*, especies de

Epidermophyton, especies de *Scytalidium*, especies de *Scopulariopsis*, especies de *Alternaria*, especie de *Penicillium*, especies de *Phialophora*, especies de *Rhizopus*, especie de *Scedosporium* y especie de *Zygomycetes*.

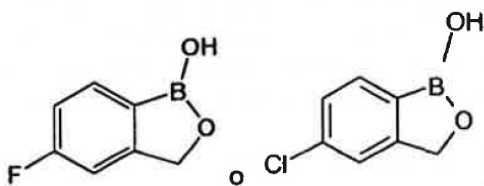
29. El producto o formulación de la reivindicación 27, en donde dicho hongo o levadura es un miembro seleccionado de *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*,
 5 *Cryptococcus neoformans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Coccidioides immitis*, *Epidermophyton floccosum*, *Fusarium solani*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton tonsurans*.
30. El producto o formulación de la reivindicación 27, en donde dicho hongo o levadura es un miembro seleccionado de *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton verrucosum*,
 10 *Trichophyton soudanense*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum equinum*, *Candida guilliermondii*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae* y *Aspergillus flavus*.
31. El producto o formulación de la reivindicación 27, en donde dicho hongo o levadura es un dermatofito.
32. El producto o formulación de la reivindicación 24, en donde dicha infección es un miembro seleccionado de cloroniquia, paroniquia, erisipeloide, gonorrea, granuloma de las piscinas, lepra, perionixis bacteriana aguda, esporotricosis, sífilis, tuberculosis verrugosa del cutis, tularemia, queratitis micótica, oculomycosis de extensión, oculomycosis endógena, lobomycosis, micetoma, piedra negra, pitiriasis versicolor, tiña corporal, tiña inguinal, tiña del pie, tiña de la barba, tiña de la cabeza, tiña negra, otomicosis, tiña favosa, cromomicosis y tiña imbricada.
 15
33. El producto o formulación de la reivindicación 24 o la reivindicación 25, en donde dicha infección es onicomycosis.
 20
34. El producto o formulación de la reivindicación 33, en donde dicha onicomycosis es la tiña ungular.
35. El producto o formulación de la reivindicación 34, en donde la tiña ungular es causada por un dermatofito seleccionado de *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*.
36. El producto o formulación de la reivindicación 24 o la reivindicación 25, en donde dicho animal es un ser humano, ganado vacuno, cabras, cerdos, ovejas, caballos, vacas, toros, perros, cobayas, jerbos, conejos, gatos, pollos o pavos.
 25
37. El producto o formulación de la reivindicación 36, en donde dicho animal es un ser humano.
38. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 o 22 a 37 o las formulaciones farmacéuticas de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 38, que es para uso por aplicación tópica.
39. El producto o la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 37, en donde el compuesto o formulación es para la administración en un sitio que es un miembro seleccionado de la piel, uñas, cabellos, pezuñas y garras.
 30
40. Una composición para aplicación tópica, por ejemplo, en el campo de la cosmética, y que contiene un compuesto que tiene una estructura:



- 35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un disolvente inerte adecuado, seleccionándose la composición de: (i) composiciones en una forma seleccionada de lociones, cremas, geles, barras, soluciones para pulverización, pomadas, pastas y espumas y (ii) composiciones que tienen un componente seleccionado de cargas inertes, anti-irritantes, agentes de pegajosidad, excipientes,
 40 fragancias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensioactivos, emolientes, agentes colorantes, conservantes, agentes tampones y otro potenciador de la permeación.

41. Una formulación tópica de gel que comprende:

(a) un compuesto de fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde opcionalmente la sal es una sal de adición de base obtenida poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un disolvente inerte adecuado; y

5 (b) un vehículo en fase de gel.

42. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 39 o 41, que incluye además un agente adicional farmacéuticamente eficaz, por ejemplo, un agente anti-inflamatorio y/o agente para tratamiento del acné.

43. La materia objeto de cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto está en forma de ácido.

FIGURA 1

| | CIM (ug/mL) | | | | | | | |
|-----|------------------------|-----------------|--------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|----------------|--|
| | C. albicans ATCC 90028 | C. albicans F56 | C. neoformans F285 | A. fumigatus ATCC 13073 | T. mentagrophytes F311 | S. cerevisiae ANA309 | T. rubrum F296 | T. rubrum F296 5% en peso de queratina |
| C1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 0,5 | 1 | 1 |
| C10 | 0,5 | 0,5 | 0,25 | 0,25 | ≤0,5 | <0,06 | 1 | 2 |

FIGURA 2A

EJEMPLO 2A

| Hongos | Caldo usado | CIM ($\mu\text{g/mL}$) | | | | |
|------------------------------------|---|--------------------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | (C10) | Ciclopirox | Terbinafina | Fluconazol | Itraconazol |
| <i>A. fumigatus</i> ATCC 13073 | RPMI | 0,25 | nt | nt | >64 | 0,25 |
| <i>C. albicans</i> ATCC 90028 | RPMI | 1 | 0,5 | nt | 0,25 | $\leq 0,12$ |
| <i>C. albicans</i> F56 | RPMI | 0,5 | nt | nt | >64 | 0,25 |
| <i>C. glabrata</i> ATCC 90030 | RPMI + MOPs | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | 64 | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>C. krusei</i> ATCC 44507 | RPMI + MOPs | 1 | $\leq 0,5$ | 64 | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>C. neoformans</i> F285 | RPMI | 0,25 | nt | nt | 2 | $\leq 0,12$ |
| <i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019 | RPMI + MOPs | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>C. tropicalis</i> ATCC 13803 | RPMI + MOPs | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | 256 | nt | 1 |
| <i>B. floccosum</i> ATCC 52066 | RPMI + MOPs | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>F. solani</i> ATCC 36031 | RPMI + MOPs | $\leq 0,5$ | 4 | 64 | nt | >256 |
| <i>M. furfur</i> ATCC 44344 | Urea | 1 | $\leq 0,5$ | 2 | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>M. pachydermatis</i> ATCC 96746 | Urea | 1 | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>M. sympodialis</i> ATCC 44031 | Urea | 1 | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>M. audouinii</i> ATCC 42558 | RPMI + MOPs | 2 | 1 | $\leq 0,5$ | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>M. canis</i> ATCC 10214 | RPMI + MOPs | 2 | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>M. gypseum</i> ATCC 24103 | RPMI + MOPs | 2 | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | nt | $\leq 0,5$ |
| <i>T. mentagrophytes</i> F311 | RPMI + MOPs | 1 | 0,5 | $\leq 0,5$ | 32 | $\leq 0,12$ |
| <i>T. rubrum</i> F296 | RPMI + MOPs | 1 | 1 | $\leq 0,5$ | 1 | $\leq 0,12$ |
| <i>T. rubrum</i> F296 | RPMI + MOPs + 5% de queratina en polvo | 2 | 1 | nt | 1 | nt |
| <i>T. tonsurans</i> ATCC 28942 | RPMI + MOPs | 2 | $\leq 0,5$ | $\leq 0,5$ | nt | $\leq 0,5$ |

nt = no ensayado

FIGURA 2B

EJEMPLO 2B

| Hongo | Caldo usado* | CFM ($\mu\text{g/mL}$) | | | |
|-------------------------------|--------------|--------------------------|------------|-------------|-------------|
| | | (C10) | Ciclopirox | Terbinafina | Itraconazol |
| <i>T. mentagrophytes</i> F311 | RPMI + MOPs | 16 | 1 | $\leq 0,5$ | 4 |
| <i>T. rubrum</i> F296 | RPMI + MOPs | 8 | 2 | $\leq 0,5$ | 4 |

FIGURA 3

| Muestras de uñas | Radiactividad como equivalente en mg/g de muestras de uñas | | |
|---------------------------|--|-------------------------|--------------------------|
| | Grupo A (C10) | Grupo C (Ciclopirox) | Valor de P (Prueba t) |
| Centro dorsal/intermedio | 25,65 ± 8,80 | 7,40 ± 3,47 | 0,0008 |
| Centro ventral/intermedio | 20,46 ± 4,72 | 3,09 ± 2,07 | 0,0001 |
| Resto de la uña | 26,06 ± 12,41 | 4,38 ± 2,73 | 0,0022 |

*Los datos representan la media ± desviación típica de cada grupo (n = 6)

FIGURA 4

| Día de la toma de muestra | Radiactividad como equivalente en mg/muestras* | | |
|---------------------------|--|----------------------|-----------------------|
| | Grupo A (C10) | Grupo C (Ciclopirox) | Valor de P (Prueba t) |
| Día 3 | 0,0609 ± 0,0605 | 0,0011 ± 0,0020 | 0,0043 |
| Día 6 | 0,1551 ± 0,1314 | 0,0013 ± 0,0027 | 0,0022 |
| Día 9 | 0,3892 ± 0,3714 | 0,0018 ± 0,0030 | 0,0022 |
| Día 12 | 0,6775 ± 0,6663 | 0,0014 ± 0,0019 | 0,0022 |
| Día 15 | 0,9578 ± 0,6106 | 0,0033 ± 0,0041 | 0,0022 |
| Total | 2,2405 ± 1,7325 | 0,0089 ± 0,0131 | 0,0022 |

*Los datos representan la media ± desviación típica de cada grupo (n = 6)

FIGURA 5



FIGURA 6

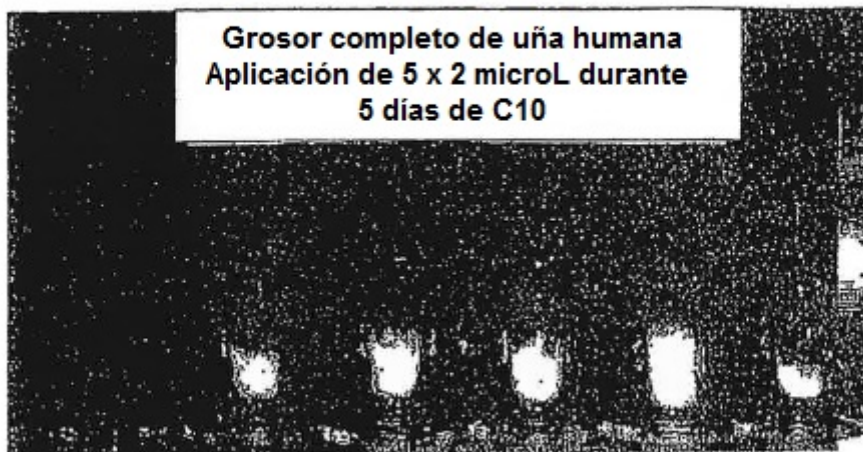


FIGURA 7



FIGURA 8

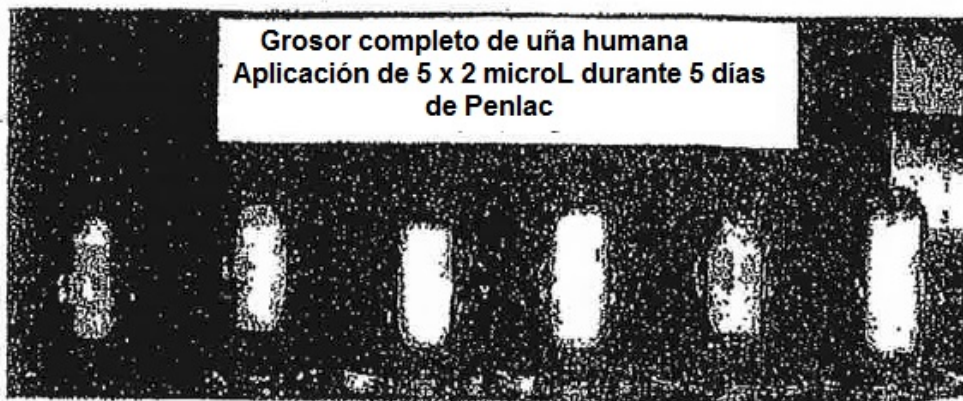


FIGURA 9

